

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

Risikofaktoren für die Entstehung einer nekrotisierenden Enterokolitis

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christina Maria Schätzl
aus
Freyung

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Astrid Konrad-Zerna

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2012

Für meine Eltern

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Krankheitsbild	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.3.1 Allgemeines	2
1.3.2 Modelle zu Pathogenese der nekrotisierenden Enterokolitis	3
1.3.2.1 Frühgeburt	3
1.3.2.2 Ernährung und Medikamente	5
1.3.2.3 Bakterielle Besiedelung	6
1.3.2.4 Entzündungsmediatoren	7
1.3.2.5 Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel	8
1.3.3 Übersichtsdarstellung und Zusammenfassung der Pathogenese	10
1.4. Diagnostik und Stadieneinteilung	11
1.4.1 Radiologische Untersuchungen	11
1.4.2 Sonographische Untersuchungen	12
1.4.3 Laborchemische Untersuchungen	13
1.4.4 Differentialdiagnosen	13
1.4.5 Stadieneinteilung nach Bell und Lin	14
1.5 Therapie	17
1.5.1 Konservative Therapie	17
1.5.2 Chirurgische Therapie	18
1.5.3 Weiterführende Therapie und postoperative Komplikationen	19
1.6 Prävention	20
2. Fragestellung und Zielsetzung	23
3. Patienten und Methoden	24
3.1 Studiendesign	24

3.2 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung.....	24
3.3 Datenerhebung und Dokumentation.....	26
3.4.1 Deskriptive Statistik	29
3.4.2 Vergleichende Statistik	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Deskriptive Ergebnisse aller Kinder mit nekrotisierender Enterokolitis (Inborns und Outborns)31
4.1.1 Basisdaten und Daten der Erstversorgung	31
4.1.3 Postnatale Parameter	35
4.1.4 Symptome und klinische Daten zur NEC.....	36
4.2 Vergleich zwischen Inborn-NEC-Kindern und gesunden Inborns	40
4.2.1 Basisdaten und Daten der Erstversorgung	40
4.2.2 Daten der Mütter und Schwangerschaftsrisiken	42
4.2.3 Postnatale Parameter	43
4.3 Vergleich zwischen Inborn-NEC Kindern und Outborn-NEC Kindern	47
4.3.1 Basisdaten und Daten der Erstversorgung	47
4.3.3 Daten der Mutter und Schwangerschaftsrisiken	49
4.3.4 Postnatale Parameter	51
4.3.5 Symptome und klinische Daten zur NEC.....	51
5. Diskussion	54
6. Zusammenfassung	61
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	63
8. Abkürzungsverzeichnis	65
9. Literaturverzeichnis.....	66
10. Danksagung	80

1. Einleitung

1.1 Krankheitsbild

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist eine inflammatorische gastrointestinale Erkrankung. Überwiegend tritt sie bei Frühgeborenen mit extrem geringem Geburtsgewicht (<1500g) auf und ist einer der häufigsten gastrointestinalen Notfälle in der neonatologischen Intensivstation^{15, 22}. Da die Morbiditätsrate immer noch sehr hoch ist (10-50%)¹⁸³, ist eine frühe Diagnostik von sehr großer Bedeutung. Die Krankheit tritt am häufigsten in den ersten zwei bis vier Lebenswochen auf, wobei unter anderem folgende klinischen Symptome typisch sind¹⁶³: Fieber, ein ausladendes, verhärtetes und verfärbtes Abdomen, blutiger Stuhl, galliges oder blutiges Erbrechen. Zudem lassen sich radiologisch neben einer Pneumatosis intestinalis oft auch freie intraabdominelle Luft, freie Luft in der Pfortader, dilatierte Darmschlingen und verdickte Darmwände nachweisen. Bei schwerem Verlauf kann die Krankheit schließlich zu einer Sepsis mit Schock, Darmperforation und Tod führen^{42, 98, 157, 169}.

1.2 Epidemiologie

Die beiden Hauptrisiken für eine NEC sind ein geringes Gestationsalter beziehungsweise ein sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500 g). 90% der Erkrankten sind Frühgeborene. Das Risiko ist indirekt proportional zu Geburtsgewicht und Gestationsalter^{84, 105, 161}.

Statistisch gesehen erkranken 5-10% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g, beziehungsweise 1,0-7,5% der Kinder einer neonatologischen Intensivstation¹⁶¹.

Die Mehrzahl der erkrankten Kinder kann konservativ behandelt werden, aber etwa 20-40% müssen operativ versorgt werden^{69, 107, 146, 154}. Die Sterblichkeitsrate nach solchen operativen Eingriffen liegt in älteren Studien bei 50%, wobei zusätzlich oft postoperative Komplikationen auftreten: Intraabdominelle Abszesse, Wunddehiszenzen, Stenosen, Sepsis sowie ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome werden häufig beobachtet^{18, 78, 82, 151}. Das Kurzdarmsyndrom ist die schwerwiegendste Langzeitkomplikation nach Operationen¹³³.

Eine epidemiologische Studie aus den USA kam zu folgenden Ergebnissen:

Farbige Neugeborene in den USA erkranken eher als weiße. Als Grund dafür nimmt man an, dass die Frühgeburtenrate und damit die Zahl der untergewichtigen Neugeborenen bei der schwarzen Bevölkerungsgruppe deutlich erhöht sind. Jungen sind laut dieser Untersuchung zudem häufiger betroffen als Mädchen. Der Todeszeitpunkt bei fast der Hälfte der erkrankten Kinder lag in den ersten drei Wochen des Klinikaufenthaltes. 70% der Neugeborenen verstarben innerhalb der ersten sechs Wochen⁸⁰.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

1.3.1 Allgemeines

Die nekrotisierende Enterokolitis ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, deren Entstehungsursache nicht ganz oder nur teilweise geklärt ist¹⁰². Es gibt neben einigen pathogenetischen Modellen, die versuchen, die Genese der Krankheit zu erklären, auch einige andere Faktoren, die wohl mit der Entstehung der NEC im Zusammenhang stehen. Hierbei handelt es sich sowohl um kindliche und mütterliche als auch um iatrogene Faktoren. Bei prädisponierten Frühgeburten mit nur geringem Geburtsgewicht sind folgende Diagnosen mit NEC assoziiert⁵⁹: Anämie, Amnionitis, Atemnotsyndrom, Polyzythämie, perinatale Asphyxie, Ischämie, intrauterine Wachstumsretardierung, ein persistierender Ductus Arteriosus, sowie ein niedriger Apgar-Score^{5, 40, 93, 117, 129, 138, 180, 182}. Überdies gibt es eine Reihe an mütterlichen Risikofaktoren. Dazu zählen: Gestose und Eklampsie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Drogenabusus, Mehrlingsschwangerschaft, Lageanomalie, Diabetes, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen und das HELLP-Syndrom^{67, 106, 131, 138, 168, 180}.

Schließlich sollte noch ein besonderes Augenmerk auf iatrogene Faktoren in der Entstehung der NEC gelegt werden. Hierzu zählen neben enteraler Ernährung, Glukosezusatz in der Nahrung und Bluttransfusion auch Beatmung mittels CPAP, Umbilikal Katheter und bestimmte Medikamente (z.B. Indomethazin, Vitamin E)^{21, 52, 55, 129, 156, 176}.

1.3.2 Modelle zu Pathogenese der nekrotisierenden Enterokolitis

Wie bereits erwähnt, gibt es trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen keine einheitliche Theorie zur Ätiologie der NEC. Vielmehr wird versucht, durch verschiedene Modelle die Genese der Krankheit zu ergründen. Oft handelt es sich hierbei immer nur noch um Ansätze einer möglichen Erklärung.

1.3.2.1 Frühgeburt

Ca. 90% der NEC-Fälle weisen bei Frühgeburtlichkeit eine Unreife der inneren Organe auf. Dies ist der wahrscheinlich größte Risikofaktor, den die Mehrzahl der erkrankten Kinder gemeinsam haben ¹⁵⁰.

Man vermutet, dass die Unreife des Gastrointestinaltraktes viele lebenswichtige Funktionen im Neugeborenen maßgeblich beeinträchtigt. Der unreife Darm hat gravierende Auswirkungen auf die Darmmotilität und Verdauung, die Barrierefunktion, die Durchblutungsregulation und auch auf die Immunabwehr ³⁴.

Die Motilität des Darms und die Peristaltik werden erst im letzten Trimester der Schwangerschaft (ungefähr in der 34. Gestationswoche) komplett ausgebildet ^{11, 88, 148, 149}. Darüber hinaus können auch enterale Ernährung, genauso wie perinatale Hypoxie und Asphyxie zu einer Motilitätseinschränkungen im unreifen Intestinaltrakt beitragen ^{12-14, 148}. Die Konsequenz aus der noch mangelhaften Darmmotilität ist die unvollständige Absorption und Verdauung von Nährstoffen ¹⁰¹. Durch diese teilweise nur angedauten Nahrungsbestandteile können im kindlichen Darm erhebliche Schäden entstehen. Durch eine nicht vollständig entwickelte Darmperistaltik und eine mangelhafte Absorption von Nährstoffen wird die Besiedlung des Gastrointestinaltraktes durch verschiedene noxische Substanzen und Bakterien erleichtert ^{43, 104}. Das Problem hierbei ist die Entstehung eines „circulus vitiosus“, da durch diese Substanzen und durch meist anaerobe Bakterien der Darm der kleinen Patienten weiter geschädigt wird, so dass im Anschluss eine verschlechterte Absorption erneut zu weiteren Schäden führt.

Wie bereits erwähnt, kommt es durch die Unreife des kindlichen Intestinaltraktes auch zu Funktionseinbußen in der strukturellen und chemischen Barrierefunktion des Darmepithels. Studien haben belegt, dass die tight junctions, die die Darmpermeabilität regulieren, ab der 10. Gestationswoche zu entstehen beginnen und sich erst ab der 26. Woche vollständig ausbilden ^{11, 101, 136}. Außerdem besitzt der unreife Darm eine große Durchlässigkeit für Makromoleküle (z.B. Immunglobuline,

Proteine, Kohlenhydrate), wohingegen die Fähigkeit pathogene Keime und toxische Substanzen zu eliminieren nur mangelhaft ausgebildet ist³³. Durch diese fehlende Schutzfunktion und die große Permeabilität des Epithels können auch Bakterien ungehindert in tiefere Schichten der Mukosa vordringen und dort Entzündungen auslösen^{105, 109, 150}.

Schließlich gilt es, die nicht vollständig ausgebildete sondern noch unreife Immunabwehr und Durchblutungsregulation zu erläutern, die wahrscheinlich beide bei Entstehung der nekrotisierenden Enterokolitis eine Rolle spielen. Laut Udall et al. ist sowohl das spezifische als auch das unspezifische Abwehrsystem im unreifen Gastrointestinaltrakt nur unzureichend ausgebildet. Spezifisches (B- und T-Lymphozyten, sekretorisches IgA) und unspezifisches Immunsystem (z. B. Makrophagen, Magensäure, etc.) sind demnach nicht in der Lage, den Darm der Frühgeborenen vor eindringenden Krankheitserregern zu schützen¹⁷¹.

Im letzten Punkt, nämlich der Schädigung des Darms durch eine unreife und somit verminderte Durchblutungsregulation, sind sich die Wissenschaftler bis heute nicht einig in wie weit die daraus resultierende Hypoxie und Ischämie wirklich eine Rolle bei der Entstehung der nekrotisierenden Enterokolitis spielen^{126, 127}. Eine mögliche Theorie wäre die Umverteilung des Blutes bei Sauerstoffmangel in die lebenswichtigen Organe wie Herz und Gehirn. Als Konsequenz tritt eine hypoxisch-ischämische Schädigung im Intestinaltrakt auf, welche möglicherweise zur Pathogenese der Krankheit beiträgt^{44, 45, 65, 117}. Ein weiterer Ansatzpunkt ist das Fehlen von Stickstoffmonoxid (NO) im Darmepithel des Frühgeborenen. Dadurch verzögert sich die Umstellung im Neugeborenen auf eine ausgereifte Durchblutungsregulation was folglich wieder eine Schädigung durch Hypoxie und Ischämie bedeuten kann^{143, 173, 184, 187}. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass diese Tatsachen eher eine zweitrangige Bedeutung für die Entstehung der NEC haben. Größere Bedeutung misst man eher Faktoren wie enteraler Ernährung, Besiedlung durch Bakterien oder inflammatorischen Mediatoren zu^{120, 161}.

1.3.2.2 Ernährung und Medikamente

Im Zusammenhang mit der Entstehung der nekrotisierenden Enterokolitis steht wohl auch die Art der Ernährung der Neugeborenen. Obwohl der genaue Mechanismus noch immer nicht ganz geklärt ist, kann man dennoch davon ausgehen, dass in vielen Fällen (90-95%) eine enterale Ernährung der Kinder mit der NEC assoziiert ist und diese ohne Ernährung praktisch nie beobachtet wird^{81, 102, 150}. Dabei sind besonders größere Mengen an Nahrung, die den hohen kalorischen Tagesbedarf der Neugeborenen decken sollen sowie hyperosmolare Formelnahrung gefährlich für den meist noch unreifen Magen-Darm-Trakt^{21, 62}. Ältere Studien zeigten, dass die Hyperosmolarität vieler Säuglingsmilchersatzprodukte in der Vergangenheit zu einer Schädigung der intestinalen Mukosa, einer reduzierten Durchblutung und Peristaltik führten¹⁷⁸. Schließlich kommt es zur Schädigung der Darmwände durch Ischämie und Kohlehydratmalabsorption¹¹². Darüber hinaus dient die enteral zugeführte Nahrung verschiedenen Bakterien als Wachstumsmedium. Dieses begünstigt eine bakteriellen Besiedelung des Darms wie sie typischerweise bei der nekrotisierenden Enterokolitis zu finden ist^{102, 150}.

Zu beachten sind auch jene Studien, die nachweisen, dass die Ernährung der Neugeborenen mit Muttermilch an Stelle von Formelnahrung einen sehr positiven Effekt hat und eventuell dazu beiträgt, eine Erkrankung zu verhindern^{94, 95, 134}. Im Gegensatz zu Milchersatzprodukten enthält die Muttermilch protektive und antiinflammatorische Substanzen. Der genaue positive Effekt ist zwar noch nicht vollständig geklärt, jedoch geht man davon aus, dass die in der Muttermilch enthaltenen Stoffe (z.B. Immunglobuline, Lysozyme, Laktoferrin, Wachstumsfaktoren, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, etc.) eine gewisse Schutzfunktion auf die unreife Darmwand ausüben^{181, 186}.

Wie bereits erwähnt, gibt es jedoch eine Reihe an teilweise widersprüchlichen Studien, die aber alle als „underpowered“ anzusehen sind. Ein Beispiel hierfür ist eine prospektive Studie von LaGamma et al.¹⁰⁰: Kinder mit früh enteraler Ernährung hatten eine geringere Inzidenz (22%) als solche mit parenteraler Ernährung (60%). Daraus schloss man, dass Füttern durchaus positiven Einfluss auf das unreife Darmlumen haben könnte: Durch Anregung der Perestaltik wird die Darmdurchblutung angeregt, was einer lokalen Bakterienüberbesiedlung entgegenwirkt. Zusätzlich dient die Nahrung als Substrat für Verdauungsenzyme und steuert folglich einer Autodigestion entgegen.

Neben Formelnahrung steht auch eine Reihe hyperosmolarer Medikamente im Verdacht, an der Entstehung der NEC beteiligt zu sein. Vermutlich kommt der Pathomechanismus dadurch zustande, dass die Hyperosmolarität in das Flüssigkeitsgleichgewicht zwischen Intra - und Extrazellulärraum der Mukosazellen eingreift und sie dadurch schädigt^{52, 178}. In zwei voneinander unabhängigen Studien (Ernst et al. bzw. Obladen et al.) wurde nachgewiesen, dass viele Medikamente, die routinemäßig bei Neugeborenen eingesetzt werden, eine erhöhte Osmolarität aufweisen. Es wird daher empfohlen, diese nur bei bestimmter Indikation einzusetzen und auf ein Minimum zu reduzieren und zu verdünnen^{52, 129}.

Eine Übersicht an Medikamenten mit möglichem Risiko zur Entstehung einer NEC^{1, 52, 55, 66, 85, 110, 185}.

- Vitamin E
- Multivitaminpräparate
- Nystatin
- Theophyllin
- Indomethacin
- Eisen-2-Chlorid
- Phenobarbital
- Penicillin G

1.3.2.3 Bakterielle Besiedelung

Vor der Geburt ist der Gastrointestinaltrakt des Kindes steril. Die Besiedelung mit Bakterien beginnt nach dem Kontakt mit der Vaginalflora der Mutter und wird durch eine orale Nahrungsaufnahme noch weiter gefördert⁷³.

Einige Untersuchungen liefern Anhaltspunkte über den Zusammenhang der nekrotisierenden Enterokolitis und dem Auftreten verschiedener Bakterienspezies im Intestinum von Neu- und vor allem Frühgeborenen^{116, 124, 161}. Oft können Bakterien im Blut, Stuhl oder in der Peritonealflüssigkeit isoliert werden – auffällig häufig an Darmabschnitten, die am meisten von dem Krankheitsbild betroffen sind (Ileum und proximales Colon),¹⁰². Obwohl man davon ausgeht, dass die Pathogenese der NEC infektiös bedingt ist, konnte man bisher noch keinen einheitlichen Erreger isolieren, der bei allen Patienten gemeinsam auftritt⁶⁸. Vielmehr gibt es eine große Anzahl an

möglichen pathogenen Keimen. Vermutlich handelt es sich meistens um eine Durchwanderung der geschädigten Darmwand durch Keime des Darmes, so dass die Sepsis und Pneumatosis eher als Folge der NEC anzusehen sind und nicht ursächlich durch die Bakterien erfolgt sind.

Häufig isolierte Erreger bei Kindern mit nekrotisierender Enterokolitis ^{19, 34, 38, 60, 83, 97, 124}

- Clostridium perfringens
- Clostridium butyricum
- Clostridium difficile
- Enterobacter
- E. coli
- Klebsiella pneumoniae
- Staphylococcus aureus
- Streptococcus faecalis
- Pseudomonas aeruginosa
- Koagulasenegative Staphylokokken

Außerdem gibt es noch Pilze (v.a. Candida Spezies) und Viren (z.B. Rotavirus, Enterovirus, Coronavirus), die neben bakteriellen Erregern isoliert werden konnten und mit der Ätiologie der Krankheit in Verbindung gebracht werden ^{19, 31, 60, 64}.

Die nekrotisierende Enterokolitis tritt meist einzeln auf. Allerdings gibt es auch Berichte über Epidemien, bei denen vermutlich Viren eine Rolle spielen. Diese Tatsachen bekräftigen die Hypothese, dass möglicherweise auch das Vorhandensein eines infektiösen Agens bei der Entstehung der NEC mitwirken ^{19, 60, 162}.

1.3.2.4 Entzündungsmediatoren

Neueste Untersuchungen beschäftigen sich derzeit mit dem Einfluss verschiedener inflammatorischer Substanzen bei der Entstehung der nekrotisierenden Enterokolitis. Zytokine, wie der Plättchen aktivierende Faktor (PAF), wurden laut Amer et al. in einer erhöhten Konzentration im Stuhl von erkrankten Kindern gefunden ². Deshalb wird PAF in Tierversuchen als wichtiger Mediator bei der Entstehung der NEC untersucht. In einer Studie von Hsueh et al. wurde gezeigt, dass viele PAF-Rezeptoren genau an denjenigen Stellen des Darms lokalisiert sind, welche am häufigsten von der nekrotisierenden Enterokolitis betroffen sind - nämlich

am Ileum⁸⁴. Überdies konnte man nachweisen, dass die Infusion von PAF in Versuchstiere zu Nekrosen im Intestinum führt, im Gegensatz dazu aber die Gabe von PAF-Rezeptor-Antagonisten einer Schädigung durch Hypoxie und Ischämie vorbeugt^{28, 84}. Des Weiteren korreliert in vielen Fällen der Schweregrad der Krankheit mit der Konzentration des nachgewiesenen PAF²⁹.

Neben PAF spielen weitere Zytokine in der Genese der nekrotisierenden Enterokolitis eine mögliche Rolle. Dazu gehören zum Beispiel Interleukine (insbesondere IL-6, IL-12, IL-18) und der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)^{48, 77}.

Halpern und seine Mitarbeiter konnten beispielsweise in einem Tierexperiment mit Ratten ein erhöhtes Vorkommen an IL-18 im Zytoplasma von Enterozyten und IL-12-positive Monozyten nachweisen, wenn die Tiere erkrankt waren. Gleichzeitig korrelierte das Fortschreiten der Gewebszerstörung mit der Produktion dieser Mediatoren⁷⁵. TNF, welches bereits sehr früh freigesetzt wird, hat seine Hauptaufgabe darin, andere wesentlich stärker proinflammatorische Substanzen (Plättchen aktivierender Faktor, Interleukine, Stickstoffmonoxid, etc.) zu aktivieren⁷.

113.

1.3.2.5 Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel

Neben den bereits aufgeführten, schon etwas genauer erforschten Modellen zur Pathogenese der NEC, wurde eine Assoziation von Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel und NEC gefunden. In einer vierjährigen retrospektiven Studie zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Neugeborene mit nekrotisierender Enterokolitis (Bell Stage II oder größer) gleichzeitig einen G6PD-Mangel aufweisen, bei den erkrankten Kindern 7-9 mal höher war als bei denjenigen aus der Kontrollgruppe. Außerdem war bei den Patienten mit einem Mangel an G6PD der Verlauf weitaus fulminanter. Zusätzlich zeichnete sich eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate ab¹⁵².

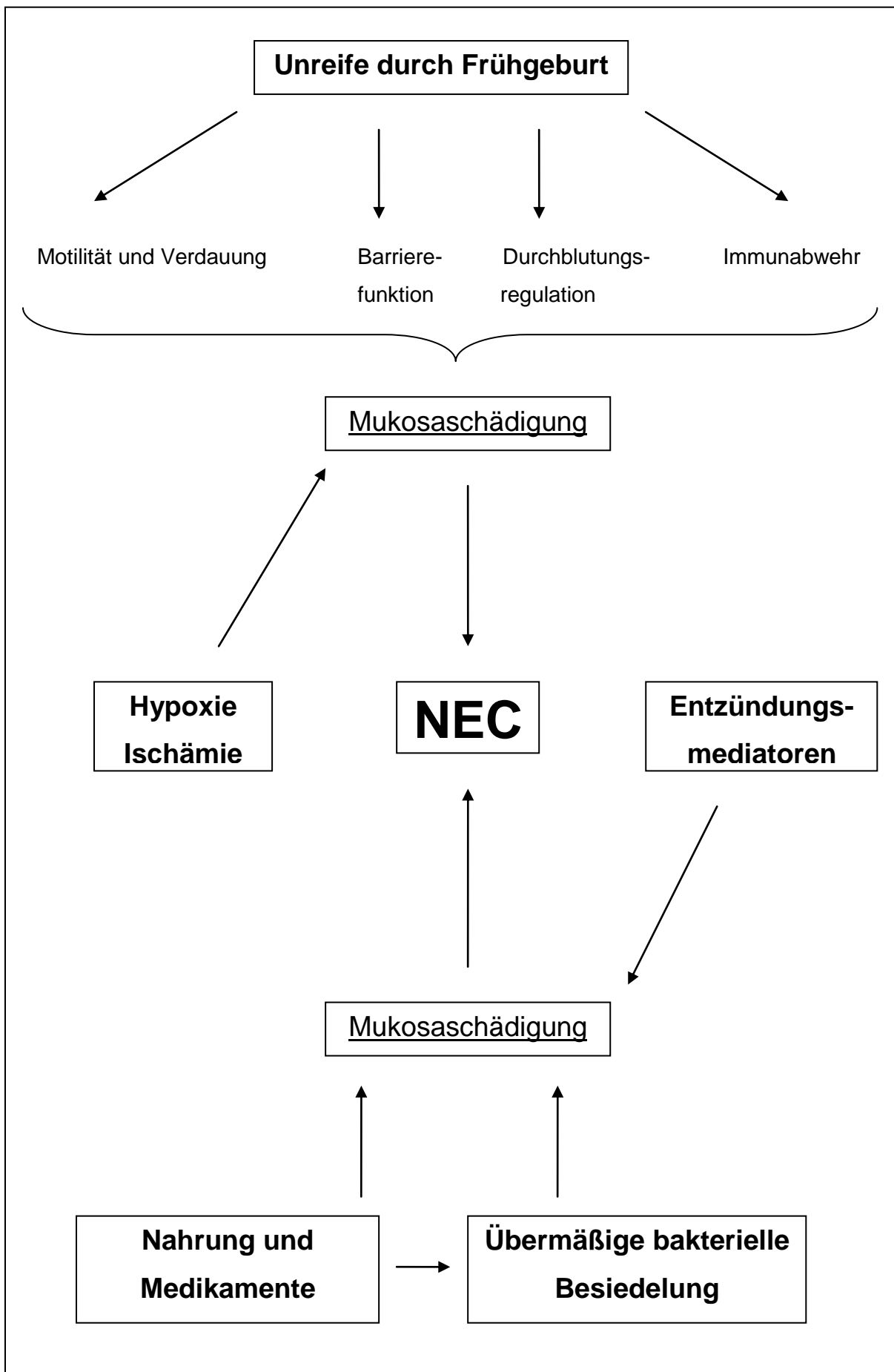
Durch einen Mausversuch von Spolarics et al. lassen sich diese Erkenntnisse vielleicht erklären¹⁵⁹: Bei einem G6PD-Mangel haben Mäuse mit induzierter Sepsis eine verringerte Erythrozytenelastizität. Dies wiederum führt zu einer gesteigerten Hämolyse und Anämie. Schließlich verlangsamt sich der Blutfluss und die Durchblutung in den Gefäßen des Gastrointestinaltraktes ist gestört.

Überdies haben Mäuse mit einem G6PD-Defizit im Gegensatz zu Kontrolltieren eine deutlich gestiegene pro-inflammatorische Reaktion, wenn sie mit Endotoxinen in

Kontakt gebracht werden. Die Konzentrationen von IL-1, IL-6 und IL-10 in diesen Versuchstieren sind signifikant erhöht ¹⁷⁹.

Diese Untersuchungen sollten als Ansatz für weitere Forschungen gesehen werden, da diese neuen Erkenntnisse mit Sicherheit wichtig sind um die genaue Genese der NEC zu verstehen.

1.3.3 Übersichtsdarstellung und Zusammenfassung der Pathogenese



1.4. Diagnostik und Stadieneinteilung

1.4.1 Radiologische Untersuchungen

Mit Hilfe der radiologischen Diagnostik werden klinische Symptome der nekrotisierenden Enterokolitis bestätigt und der Schweregrad der Krankheit verifiziert. Oft können die klinische Situation und die röntgenologischen Befunde eine Diskrepanz aufweisen. Während beispielsweise manchmal keine eindeutigen klinischen Symptome erkennbar sind, erlaubt in vielen Fällen dennoch die radiologische Untersuchung eine eindeutige Diagnose der Krankheit.

Bei dem Verdacht auf eine nekrotisierende Enterokolitis wird empfohlen, eine Abdomenübersichtsaufnahme in Rückenlage und in Linksseitenlage anzufertigen⁵⁷. Laut Fotter R., 1994 ist es außerdem indiziert, die Aufnahmen in bestimmten Abständen zu wiederholen – je nach klinischer Symptomatik alle 4-6 beziehungsweise 12-24 Stunden⁵⁷.

In einem Anfangsstadium der Krankheit kann häufig eine diffuse Blähung des Darms festgestellt werden. Es kommt hierbei zu einer asymmetrischen Darmgasverteilung. Diese Anzeichen sind aber keineswegs spezifisch für NEC und bedürfen weiterer Abklärung, da eine intestinale Distension auch bei gesunden Frühgeborenen auftritt. Diese Kinder weisen auf Grund ihrer Unreife häufig ein geblähtes Abdomen infolge von Nahrungsintoleranz auf³⁷.

Schreitet die Krankheit weiter fort, so finden sich auf Röntgenbildern deutlichere Anzeichen, die zur Diagnosesicherung dienen. Ein sicheres diagnostisches ist das Auftreten einer Pneumatosi intestinalis (intramurale Gaseinschlüsse). Diese intramuralen Lufteinschlüsse können sowohl subserös lokalisiert sein (bläschenförmige Erscheinung) als auch submukös (lineare Gasverteilung). Bei einer submukösen Pneumatosi intestinalis können jedoch in manchen Fällen die Gasansammlungen mit Stuhl verwechselt werden^{25, 90}.

Ein weiteres sehr ernst zunehmendes radiologisches Zeichen, sind portalvenöse Gasansammlungen. Dies ist ein sehr schwerwiegender Befund, der meist mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht³². Luft im Pfortadersystem wird in den meisten Fällen als Indikation für eine Operation angesehen^{32, 96}. Ist es durch einen bereits eingetretenen schweren Entzündungsprozess mit vorangeschrittener Nekrose zu einer Perforation eines oder mehrerer Darmabschnitte gekommen, so zeigt sich

radiologisch ein Pneumoperitoneum. Es ist eine sofortige operative Therapie indiziert
96, 141.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die Röntgendiagnostik für das Anfangsstadium der nekrotisierenden Enterokolitis oft recht unspezifische Befunde liefert. Eine Studie von Tam et al. aus dem Jahre 2002 belegt außerdem, dass bei fortgeschrittener Krankheit zwar gute Spezifitäten, jedoch nur äußerst unbefriedigende Sensitivitäten verifiziert werden konnten. So betrug zum Beispiel die Spezifitäten von Luft im Pfortadersystem und Pneumatosis intestinalis jeweils 100%. Die Sensitivitäten hingegen lagen bei nur 13% und 44%¹⁶⁷.

1.4.2 Sonographische Untersuchungen

Die Ultraschalluntersuchung zur Diagnosesicherung der NEC besitzt einen großen Stellenwert. So ermöglicht zum Beispiel die Sonographie eine gute Darstellung von portalvenösen Gasansammlungen mit einer guten Spezifität von 86% und einer mittelmäßigen Sensitivität von 45%⁴⁷.

Laut Epelman et al. ist die Sonographie in der Lage, intramurale und freie intraperitoneale Luft sowie Gas im Pfortadersystem nachzuweisen, genauso wie die Abdomenübersichtsaufnahme. Darüber hinaus hat die Ultraschalldiagnostik aber einige Vorteile gegenüber der radiologischen Untersuchung: So lässt sich beispielsweise im Gegensatz zu konventionellen Röntgenaufnahmen die Dicke und die Durchblutung der Darmwände erkennen. Solche Anzeichen sind von besonderer Bedeutung, da eine verdünnte Darmwand und eine mangelnde Durchblutung auf eine gestörte Darmfunktion schließen lassen. Dies wird in vielen Fällen noch früher als ein röntgenologisch gesichertes Pneumoperitoneum erkannt und erlaubt somit eine schnellere oft lebenswichtige chirurgische Intervention⁵¹.

Im Weiteren bewährt sich der Einsatz von Farb-Doppler-Sonographie bei der Beurteilung der Darmdurchblutung. Faingold et al. konnten zeigen, dass durch den Einsatz von Farb-Doppler Untersuchungen Darmnekrosen auf Grund höherer Sensitivitäten besser detektiert werden können als durch konventionelle Abdomenübersichtsaufnahmen⁵³.

1.4.3 Laborchemische Untersuchungen

Folgende pathologische Laborparameter sind mit einer nekrotisierenden Enterokolitis assoziiert^{74, 86, 122, 125, 175}.

- Thrombozytopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$)
- Leukozytose ($> 30.000/\text{mm}^3$)
- Neutropenie ($< 1.500/\text{mm}^3$)
- Disseminierende intravasale Koagulation (DIC)
- Blutglukoselevel erhöht ($> 1.5 \text{ mmol/L}$)
- Metabolische Azidose ($\text{pH} < 7.25$)
- Interleukin-6 Werte erhöht
- C-reaktives Protein erhöht ($> 10 \text{ mg/L}$)

1.4.4 Differentialdiagnosen

Es gibt einige verschiedene gastrointestinale Erkrankungen, mit denen die nekrotisierende Enterokolitis auf Grund fast gleicher klinischer Symptomatik verwechselt werden kann.

Die wohl wichtigste Differentialdiagnose ist die fokale intestinale Perforation (FIP). Hierbei handelt es sich um eine „neuere“ Erkrankung, die in der Vergangenheit häufig nicht deutlich von der NEC abgegrenzt wurde.

Wie bereits erwähnt wird die NEC radiologisch durch das Auftreten einer Pneumatosis intestinalis und portalvenöser Gasansammlungen gesichert. Außerdem werden intraoperativ nekrotische Darmwandanteile gefunden. Im Gegensatz dazu ist die FIP charakterisiert durch intestinale Perforationen ($< 1 \text{ cm}$), allerdings ohne zusätzliche Gewebnekrosen³⁵. Eine endgültige Diagnose ist in den meisten Fällen nur intraoperativ möglich. In einer Studie von Pumberger et al. gibt es eine Reihe unterschiedlicher Anzeichen, welche auf eine FIP hinweisen¹⁴⁰: Die Kinder waren im Durchschnitt unreifer, hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht und wiesen niedrigere Apgar-Werte auf. Überdies trat der Beginn der Krankheit viel früher ein als bei Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis. Eine Pneumatosis intestinalis, die kennzeichnend für die NEC ist, ließ sich nicht finden, genauso wenig wie freie Luft im Abdomen. Ein klinisches Symptom, das bei beiden Krankheiten früh auftritt, ist die bläuliche Verfärbung des Abdomens. Außerdem werden zwei pathogene Keime (Koagulase-negative Staphylokokken und Candida) in gleicher Weise sowohl mit der NEC als auch der FIP assoziiert^{35, 118}.

Desweiteren ist die neonatale Appendizitis oft nur sehr schwer von einer NEC zu unterscheiden, da sie ebenfalls zu Perforationen führen kann. In Folge dessen ist eine wirkliche Differenzierung in vielen Fällen nur im Zuge einer Laparotomie möglich. Weitere ähnliche klinische Symptome sind eine verdickte Bauchwand und Sepsiszeichen^{24, 99, 155}.

Des Weiteren gibt es bei Morbus Hirschsprung ähnliche klinische Anzeichen wie bei einer NEC (Erbrechen, Obstipation oder Meteorismus).

Die NEC kann überdies von einer infektiösen Enterokolitis abgegrenzt werden, bei der ebenfalls Bakterien eine Entzündung des Darmes auslösen. Einige dieser Erreger werden auch bei der NEC beobachtet, was eine genaue Diagnose und eine somit krankheitsbezogene Behandlung oft erschwert. Pathogene Organismen, welche mit beiden Erkrankungen assoziiert werden können sind E. coli, Clostridium difficile, Salmonella, Campylobacter⁹.

1.4.5 Stadieneinteilung nach Bell und Lin

Um die NEC in verschiedene Schweregrade einzuteilen und um die Krankheit nach klinischen und radiologischen Gesichtspunkten zu klassifizieren, entwickelten Bell und Mitarbeiter 1978 erstmals ein einheitliches Schema¹⁰.

1986 wurde die Einteilung durch Walsch und Kliegmann modifiziert¹⁷⁷. Diese wird auch heute in den meisten Kliniken immer noch verwendet. Die nachfolgende Tabelle (nach Walsch und Kliegmann) soll einen Überblick geben und fasst die Symptome der nekrotisierenden Enterokolitis zusammen:

Modifizierte Bell Klassifikation der NEC nach Walsh und Kliegmann:

Stadium	Symptome allgemein	Gastrointestinale Zeichen	Radiologische Zeichen
Ia Verdacht auf NEC	Temperaturinstabilität Apnoen, Bradykardien, Lethargie	erhöhte Magenrestmenge, Erbrechen, okkulte rektale Blutungen, geringgradige abdominelle Distention	normal oder geringe Dilatation, geringgradiger Ileus
Ib Verdacht auf NEC	wie Ia	hellrote Blutauflagerungen aus Rektum	wie Ia
Ila definitive NEC , wenig krank	wie Ia	zusätzlich: geringe bis fehlende Darmgeräusche, eindeutige abdominale Druckdolenz	zusätzlich: Pneumatoxis intestinalis, mäßig- bis hochgradiger Ileus mit dilatierten, stehenden Darmschlingen,
Iib mäßig krank	zusätzlich: milde, metabolische Azidose, mäßige Thrombozytopenie	zusätzlich: evtl. geringgradiges Erythem der Bauchwand, evtl. Resistenz im rechten Unterbauch, starke Druckdolenz	zusätzlich: portalvenöses Gas, evtl. Ascites
IIla fortgeschrittene NEC schwer krank, Darm intakt	zusätzlich: metabolische und respiratorische Azidose, Neutropenie, Sepsis mit Hypotension, Schock, Bradykardie und DIC	zusätzlich: generalisierte Peritonitis, hochgradige abdominelle Distention und Verfärbung, Resistenz im rechten Unterbauch	zusätzlich: definitiv Ascites
IIlb fortgeschrittene NEC schwer krank, Darm perforiert	wie IIIa	wie IIIa	zusätzlich: Pneumoperitoneum

Später haben auch Lin et al. eine Stadienklassifikation der NEC entwickelt, dargestellt durch folgende Einteilung¹⁰⁵ :

1. Verdacht:

- Milde systemische Zeichen (Apnoe, Bradykardie, Temperaturinstabilität)
- Milde intestinale Symptome (geblähtes Abdomen, Magenreste, blutige Stühle)
- Normale oder nicht spezifische radiologische Befunde

2. Definitive Erkrankung:

- Milde bis moderate systemische Zeichen
- Zusätzlich intestinale Symptome (fehlende Darmgeräusche, druckdolentes Abdomen)
- Spezifische radiologische Befunde (Pneumatosis intestinalis oder Luft in den Portalvenen)
- Laborveränderungen (metabolische Azidose, Thrombozytopen)

3. Fortgeschrittene Erkrankung:

- Schwere systemische Erkrankung (Hypotension)
- Zusätzlich intestinale Symptome (ausgeprägte Blähung des Abdomens, Peritonitis)
- Bedrohliche radiologische Befunde (Pneumoperitoneum)
- Zusätzliche Laborbefunde (metabolische und respiratorische Azidose, disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung)

1.5 Therapie

1.5.1 Konservative Therapie

Die Therapie der nekrotisierenden Enterokolitis hängt maßgeblich vom Schweregrad der Erkrankung ab und muss auf die jeweilige Situation des Patienten genau abgestimmt werden. Als Richtlinie dient die Stadieneinteilung nach Bell. Während in den Stadien I und II eine konservative Therapie möglich ist, bedarf das Stadium III unbedingt einer chirurgischen Intervention ¹⁰.

Um das Entzündungsgeschehen einzudämmen und eine eventuelle Verschlechterung des klinischen Zustandes zu verhindern, müssen konservative Maßnahmen ergriffen werden, sobald der Verdacht auf NEC besteht ¹³⁵

Der erste Schritt besteht in einer Nahrungskarenz mit Umstellung auf eine parenterale Ernährung. Diese wird in der Regel 10-14 Tage lang durchgeführt, kann aber durchaus verlängert werden, falls sich der Zustand nicht verbessert. Eine dicklumige Magenablaufsonde wird empfohlen, um vorhandene Magenreste abzusaugen. Zusätzlich sollten regelmäßige Kontrollen von Leukozyten-, Thrombozyten - und Erythrozytenzahlen, von Urin und Stuhl sowie des Säure-Basen-Haushaltes veranlasst werden. Daneben erfolgt ein Ausgleich von möglicherweise vorhandenen Elektrolytverschiebungen, von Hypo – und Hyperglykämien ^{135, 170}.

Der nächste Schritt der konservativen Therapie besteht in der 10-14 tägigen Verabreichung von Breitspektrumantibiotika gegen aerobe und anaerobe Keime. Je nach Erregerspektrum einer Klinik werden bestimmte Kombinationen an Präparaten bevorzugt. Oft verwendet werden Ampicillin, Gentamicin oder Vancomycin ^{10, 92}. Liegt bereits eine Perforation vor, wird in vielen Fällen Clindamycin oder Metranidazol verabreicht, obwohl die Wirkstoffkonzentration von Metranidazol (Clont) rasch absinkt und bisher noch keine besondere Wirksamkeit bei NEC bewiesen werden konnte. Liegt der CrP-Wert unter 10 mg/l, kann die Antibiotikatherapie auf 10 Tage verkürzt werden ⁶.

Bei respiratorischer Insuffizienz wird eine frühzeitige Intubation empfohlen. Zusätzlich muss an eine Schmerztherapie gedacht werden. Zur Kreislaufstabilisation sollte eine Schocktherapie und -prohylaxe erfolgen. Häufig ist der Einsatz von Katecholaminen und eine Volumensubstitution erforderlich ⁶. Um eine mögliche Perforation rechtzeitig zu erkennen, sollte das Abdomen regelmäßig untersucht werden.

Gegebenenfalls müssen im Abstand von ca. 6 Stunden Röntgenaufnahmen angefertigt werden ¹³⁵.

1.5.2 Chirurgische Therapie

Sollte die konservative Therapie erfolglos sein oder sich die klinische Situation des Patienten verschlechtert haben, stellt sich die Indikation einer sofortigen chirurgischen Intervention ⁶. Laut Tam et al. sind die Perforation des Darmes und ein damit auftretendes Pneumoperitoneum absolute OP-Indikationen, wohingegen dilatierte Darmschlingen, Luft im Pfortadersystem, Bauchwanderytheme oder ein palpabler Bauchwandtumor eine nur eingeschränkte Dringlichkeit darstellen ^{6, 96, 167}. Das Ziel von chirurgischen Maßnahmen ist es, ischämische und nekrotische Darmwandanteile zu beseitigen. Überdies müssen durch eine Perforation eventuell ausgetretene Stuhlansammlungen, sowie Peritonealflüssigkeit entfernt werden ¹⁷.

Bei dieser Therapieform gibt es verschiedene operative Ansätze. Folglich muss je nach Fortschreiten der Krankheit und nach klinischem Reifegrad des Kindes der entsprechende Therapieansatz gewählt werden. In den meisten Kliniken gilt bis heute die Resektion nekrotischer Darmabschnitte mit anschließender Anlage eines Enterostomas als klassische Methode ^{6, 50, 96}. Möglich sind überdies die Resektion des betroffenen Anteils und Verschluss der Darmenden durch eine End-zu-End-Anastomose. Der Vorteil dieser Operationsmethode liegt in der definitiven Versorgung, das heißt, es ist kein weiterer Eingriff zur Stomarückverlagerung notwendig ^{6, 36, 79}. Eine dritte Variante ist die ausschließliche Stomaanlage ohne vorherige Resektion. In diesem Falle erfolgt eine Entlastung in Folge derer sich selbst entzündete Anteile wieder erholen können. Der große Nachteil besteht jedoch darin, dass Nekrosen belassen werden und möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt doch eine Entfernung nötig ist ^{6, 108, 165}. Nach circa 3 Monaten kann die Rückverlagerung des Stomas erfolgen ^{70, 132}.

Als vierte Option besteht die Möglichkeit einer Peritonealdrainage. Früher wurde diese Therapieform für extrem untergewichtige Neugeborene (< 1000 g) empfohlen. Allerdings ist man sich bis heute nicht sicher, ob eine alleinige Drainage bedeutende Vorteile gegenüber einer Laparatomie besitzt. In einer Langzeitstudie von Blakely et al. wird untersucht, ob diese zu Wachstums- und Entwicklungsbeeinträchtigung der Kinder führen könnte, da nekrotische Darmanteile hierbei in situ belassen werden ⁶.

16-18

1.5.3 Weiterführende Therapie und postoperative Komplikationen

Eine Studie von Bohnhorst et al. aus dem Jahr 2003 bestätigte, dass bei NEC der frühe Beginn einer enteralen Ernährung durchaus positive Auswirkungen auf die Patienten hat. In der Regel wird mit einem oralen Nahrungsaufbau 10 Tage nach ausschließlich konservativer Therapie begonnen. Alternativ wird vorgeschlagen, dass mit der Ernährung begonnen werden sollte, sobald in drei aufeinander folgenden Tagen sonographisch keine Luft in der Pfortader dargestellt werden kann. Dies gilt für Kinder mit NEC der Stufen II und III nach Bell²⁰. Bei Patienten mit nekrotisierender Enterokolitis Klasse I kann laut Pourcyrous et al. die Antibiotikatherapie frühzeitig beendet werden, wenn das C-reaktive Protein unauffällig bleibt¹³⁷.

Sollte im Zuge der Operation ein Anus praeter (AP) angelegt worden sein, so kann dieser nach 6-12 Wochen zurückverlagert werden. Die Voraussetzung dafür ist der radiologische Nachweis der Durchgängigkeit des abführenden Darmabschnittes⁶.

Die Angaben für postoperative Komplikationen liegen in der Literatur bei ungefähr 47%⁸². Diese können je nach Zeitpunkt des Auftretens in frühe und späte Komplikationen eingeteilt werden. Zu den frühen zählen vor allem Sepsis (9%) und Wundinfektionen (6%)⁸². Außerdem wird von Patienten berichtet, die postoperativ ein Nierenversagen, eine Peritonitis oder Candida-Sepsis erleiden^{82, 121, 147, 158}.

Als späte Komplikationen werden intraabdominelle Abszessbildungen, Stenosen oder Strikturen, sowie Anastomoseninsuffizienz und Prolaps des Enterostomas beobachtet^{8, 82, 128, 142}.

Das Kurzdarmsyndrom ist jedoch die schwerste Langzeitkomplikation. In einer Studie von Horwitz et al. wurden 252 Kinder operiert, die an NEC erkrankt waren. Bei 119 Patienten traten anschließend Komplikationen auf, wobei es sich in 9% der Fälle um ein Kurzdarmsyndrom handelte⁸². In einer Publikation von Ricketts et al. war dieser Prozentsatz mit 11% sogar noch höher. Von 52 operierten Kindern überlebten 37. Bei 11% dieser Neugeborenen stellte sich als häufigste Komplikation ein Kurzdarmsyndrom ein¹⁴⁴.

Darüberhinaus ist das Auftreten einer rekurrenten NEC nicht ausgeschlossen¹⁶⁴.

1.6 Prävention

Um das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis zu reduzieren, wurde eine Reihe von Präventionsmaßnahmen untersucht. Allerdings gibt es zwischen effektiven, vermutlich effektiven aber nicht empfohlenen und nicht effektiven Strategien differenziert werden⁶. Bisher ist nur von drei Methoden bekannt, die einen nachweislich protektiven Effekt auf die Neugeborenen haben. Dazu zählen ein standardisierter Nahrungsaufbau, die Ernährung mit Mutter- bzw. Donormilch und die pränatale Betamethasongabe zur Lungereifung⁶.

In einer Studie von Kamitsuka et al. untersuchte man den Einfluss eines standardisierten Nahrungsaufbaus auf die Reduktion von NEC-Fällen. Man kam zu dem Resultat, dass das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Kindern in der Versuchsgruppe mit standardisiertem Nahrungsaufbau um 84% gesunken war. Dieses Ergebnis war zudem unabhängig vom Geburtsgewicht, von pränataler Steroidgabe oder von der Fütterung mit Muttermilch⁹¹.

Als nächste prophylaktische Maßnahme wird die Gabe von Mutter- oder Donormilch diskutiert. Der protektive Effekt ist darauf zurückzuführen, dass Muttermilch Stoffe enthält, welche sich in vielerlei Hinsicht positiv auswirken. Zum Beispiel finden sich Wachstumsfaktoren, anti-inflammatorische Substanzen, Immunglobuline, Lysozyme, Erythropoetin, Pro- und Präbiotische Stoffe^{27, 76}. Diese Bestandteile der Muttermilch sind nach wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Lage, die Reifung des meist noch unterentwickelten Magen-Darm-Traktes voranzutreiben¹⁷².

Außerdem soll die pränatale Glukokortikoidgabe (Betamethason) nachweislich der Krankheit vorbeugen⁷². Auf Grund der Tatsache, dass Unreife die wahrscheinlich wichtigste Rolle bei der Entstehung der NEC spielt, beruht der positive Effekt einer pränatalen Betamethasontherapie darauf, dass es zur Unterstützung der Reifung der Lunge und des Intestinaltraktes kommt¹³⁹. Dadurch kommt es zu verminderter Bakterienbesiedelung im Darm und geringerer Aufnahme von Makromolekülen durch die Schleimhaut. Zusätzlich erhöhen Glukokortikoide die Aktivitäten verschiedener Enzyme (Laktase, Maltase, Sukrase, Na/K-ATPase)^{23, 87}.

Die zweite Gruppe beinhaltet vermutlich effektive, aber nicht empfohlene präventive Maßnahmen zur NEC-Prophylaxe. Die orale Verabreichung von Antibiotika gehört unter anderem zu dieser Kategorie. Die Meinungen dazu sind sehr gespalten. Einerseits weisen Forschungen von Bury et al. aus dem Jahr 2001 nach,

dass durch die prophylaktische enterale Antibiose eine Reduktion der Erkrankungen an NEC erreicht wurde ²⁶. Die Gegner dieser Methode kritisieren dagegen die mögliche Selektion von resistenten Bakterienstämmen.

Desweiteren gibt es Untersuchungen die darauf hindeuten, dass durch Arginin-Supplementation einer nekrotisierenden Enterokolitis vorgebeugt werden kann. Arginin ist das Substrat für endotheliales Stickstoffmonoxid, ein Stoff der verantwortlich ist für die Integrität und Barrierefunktion der Darmmukosa. Es wurde weiter entdeckt, dass die Konzentration der Aminosäure Arginin im Plasma von an NEC erkrankten Kindern sehr gering ist ^{71, 173, 184}. Amin und Mitarbeiter sind in einer randomisierten Studie zu dem Ergebnis gekommen, dass sich durch Arginin-Supplementierung die Inzidenz der NEC vermindern ließ ³. Dennoch gibt es bis heute Widersprüchlichkeiten und keine einheitliche Empfehlung zu prophylaktischer Verabreichung von Arginin ¹⁵³.

Zu dieser zweiten Gruppe gehören auch Probiotika - lebende Mikroorganismen, die den Darm besiedeln können und dadurch potentiell präventiv wirken. Zu den so genannten Probiotika zählen unter anderem Laktobacillus-, Bifidobakterium-, Streptokokkus- und Saccharomycesarten ^{103, 150}. Man nimmt an, dass die Wirksamkeit von Probiotika darauf zurückzuführen ist, dass sie in der Lage sind, anti-inflammatorische Zytokine zu produzieren und somit das Intestinum vor bakterieller Besiedelung schützen ^{58, 114}.

Mihatsch et al. untersuchten zu diesem Thema mehrere bisher veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien. Diese Publikationen geben an, dass verschiedene probiotische Präparate das Auftreten schwerer nekrotisierender Enterokolitis verhindern, die Mortalitätsrate geringer halten, sowie den Nahrungsaufbau beschleunigen könnten. Mihatsch et al. kamen zu dem Schluss, dass in diesen Studien alle probiotischen Präparate einzeln untersucht werden müssten um klinisch relevante Ergebnisse zu liefern. Zwar lassen die untersuchten Publikationen erkennen, dass Probiotika sich durchaus positiv im Hinblick auf NEC auswirken können (Evidenzgrad 2b), dennoch geben Mihatsch et al. zu bedenken, dass nicht genügend Studiendaten mit Evidenzgrad 1a vorliegen um den routinemäßigen Einsatz von Probiotika als effektive Therapie zu empfehlen. Noch ist ungeklärt, welches Probiotikum besonders gut geeignet und welche Dosis optimal ist, bzw. ob Kombinationspräparate zu empfehlen sind ¹¹⁹.

Neben den Probiotika gibt es auch die Gruppe der Präbiotika. Diese gehören allerdings zu jenen Substanzen, für welche es noch keine ausreichenden Untersuchungen zur NEC-Risikoreduktion gibt und somit als nicht effektiv eingestuft werden. Präbiotika sind unverdaubare Nahrungsergänzungsmittel (langkettige Kohlenhydrate, Muzine), die die Entwicklung protektiver Bakterienarten (z.B. Bifidobakterium) unterstützen sollen ¹³⁰. Eine Untersuchung von Ouwehand et al. weist neben diesem positiven Effekt auch Nebenwirkungen hin (Blähungen, Diarrhö, etc.) ¹³⁰.

Eine weitere untersuchte prophylaktische Maßnahme ist die Ansäuerung der Nahrung mit Salzsäure (HCl). In einer prospektiven Studie von Carrion et al. (1990) wurde durch Ernähren mit angesäuerter Milch ein verringertes Auftreten der Krankheit beobachtet. Vermutlich kommt es durch den verringerten pH-Wert zu einer geringeren bakteriellen Proliferation im Darm ³⁰.

Schließlich gibt es noch die Möglichkeit einer oralen Verabreichung von Immunglobulinen (IgA und IgG). Da viele Frühgeborene vor allem vermindertes IgG aufweisen, wird in manchen Untersuchungen die zusätzliche Gabe von IgG empfohlen, welches einen schützenden Effekt auf die Darmschleimhaut haben soll ^{49, 145}. Daneben existieren allerdings auch gegensätzliche Erkenntnisse. Beispielsweise konnten Foster et al. in ihren Forschungen keinen signifikanten protektiven Effekt von oralen Immunglobulinen feststellen ⁵⁶.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die nekrotisierende Enterokolitis ist die am häufigsten auftretende Darmerkrankung bei Neugeborenen, deren Genese zu einem Großteil noch unklar ist.

Diese retrospektive Studie untersucht alle Frühgeborene mit nekrotisierender Enterokolitis in den Jahren 1996 bis 2009.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die klinischen und radiologischen bzw. sonographischen Befunde, mögliche Risikofaktoren, das Outcome der Patienten sowie die Mortalitätsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu diskutieren.

Besonderes Augenmerk soll dabei auf folgende Fragen gelegt werden:

- Gibt es bestimmte mütterliche oder pränatale Risikofaktoren?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen kombinierter Steroid-Indometazin Therapie und dem Auftreten der NEC?
- Gibt es signifikante Unterschiede zwischen Inborns und Outborns, die wegen NEC zuverlegt wurden?

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontrollstudie der Jahre 1996-2009. Die Hauptaufgabe besteht in dem Vergleich zweier Gruppen von Neugeborenen. Die Fallgruppe besteht aus Patienten, die diagnostisch gesichert an einer bestimmten Krankheit leiden, wohingegen die Patienten der Kontrollgruppe im Hinblick auf diese bestimmte Krankheit gesund sind. Das Ziel von case-control-studies ist es, retrospektiv Risikofaktoren zu untersuchen, die möglicherweise zur Entstehung einer bestimmten Krankheit beitragen.

3.2 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

Das Patientenkollektiv umfasst alle Neugeborenen, die in den Jahren 1996-2009 an nekrotisierenden Enterokolitis erkrankten. Diese Kinder kamen entweder in einer der beiden Geburtskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität (Innenstadt oder Großhadern) zur Welt oder wurden von außen wegen NEC zuverlegt. Die Erkrankung musste diagnostisch (radiologisch bzw. sonographisch) gesichert sein. Säuglinge, deren Daten aufgrund mangelhafter Dokumentation nur unvollständig waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Zur Auswertung der gesammelten Daten wurden die Patienten schließlich in drei Gruppen eingeteilt:

In der Gruppe A (Fallgruppe) befinden sich an NEC erkrankte Kinder, die in einer der beiden Geburtskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität geboren wurden. An die I. und II. Frauenklinik (Innenstadt bzw. Großhadern) ist jeweils eine Neonatologie angeschlossen. Zu operierende Neugeborene wurden auf die jeweilige neonatologische Intensivstation der Kinderklinik verlegt.

Um eine statistische Aussage zu ermöglichen und um bestimmte Risikofaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Entstehung einer NEC abzuschätzen, war eine Kontrollgruppe (Gruppe B) erforderlich. In diese Gruppe wurden Kinder aufgenommen, die nach bestimmten Kriterien und nach dem "matched-pairs" Prinzip jeweils einem Neugeborenen der Fallgruppe zugeordnet wurden. Patienten aus dieser Gruppe wurden ebenfalls in einer der Geburtskliniken (Innenstadt oder

Großhadern) der Ludwig-Maximilians-Universität geboren, waren aber nicht an NEC erkrankt.

Für die Auswahl der Kontrollgruppe galten folgende Kriterien:

- Möglichst zeitnahes Geburtsdatum
- Vergleichbares Geburtsgewicht ($\pm 200\text{g}$)
- Vergleichbares Gestationsalter (± 2 Wochen)
- Möglichst gleiche Geburtsklinik
- Möglichst gleiches Geschlecht
- Ohne Diagnose NEC

Gruppe C beinhaltet Kinder mit nekrotisierender Enterokolitis, die aber nicht in einer der beiden Frauenkliniken geboren, sondern von außen wegen NEC auf die angeschlossene neonatologische Intensivstation zuverlegt wurden. Daher konnte für diese Gruppe keine Kontrollgruppe gebildet werden.

Gruppe A: Inborns mit NEC (85 Kinder)

Gruppe B: Inborns ohne NEC (77 Kinder)

Gruppe C: Outborns mit NEC (38 Kinder)

3.3 Datenerhebung und Dokumentation

Alle in die Studie eingegangenen Daten entstammen aus den jeweiligen Arztbriefen der Neonatologie (Innenstadt und Großhadern), sowie aus Verlegungs- und Entlassungsbriefen, falls sich die Geburtsklinik außer Haus befand. Zusätzlich wurde das Programm „Neolink“ zur weiteren Informationssammlung herangezogen.

Die gewonnenen Informationen und Daten wurden tabellarisch mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes *Excel 2007 (Microsoft ®)* festgehalten. Zur besseren Übersicht und Auswertung wurden die Daten in verschiedene Abschnitte und Unterpunkte gegliedert: Mütterliche Daten, geburtshilfliche und postnatale Parameter sowie Daten zur nekrotisierenden Enterokolitis.

Die vorher festgelegten, zu untersuchenden Parameter, waren entweder mit „Ja/Nein-Entscheidungen“ zu beantworten oder wurden als absolute Werte in die Tabellen eingetragen.

Folgende Parameter wurden hierfür untersucht:

Mütterliche Daten:

- Basisdaten
 - Alter bei Geburt
 - Gravida
 - Para
 - Schwangerschaftsabbrüche
 - Fehlgeburten
- Schwangerschaftsrisiken
 - Mehrlingsgeburt
 - Lageanomalie
 - Isthmozervikale Insuffizienz
 - etc.
- Medikamentöse Therapie:
 - Indomethazintherapie pränatal
 - Antibiotikatherapie pränatal
 - Tokolyse
 - Betamethasontherapie

Kindliche Daten

- Basisdaten
 - Gestationsalter
 - Geburtsgewicht
 - Geburtsmodus
 - Apgar-Werte nach 1,2,5,10 min
 - Base Excess
 - NS-pH
 - NS-pCO₂
 - NS-Htk
- Kreissaalversorgung
 - O₂-Vorlage
 - CPAP-Beatmung (Maske)
 - Endotracheale Intubation
- Offene fetale Shunts
 - ASD
 - PDA
 - VSD
- Ernährung
 - Muttermilch
 - Formelnahrung
- Medikamentöse Therapie
 - präoperativ
 - postoperativ
- Beatmung
 - O₂-Vorlage
 - CPAP-Beatmung (Maske)
 - NO-Beatmung
 - HFO-Beatmung
 - Endotracheale Intubation
 - Surfactantadministration

Daten zur NEC

- Beginn
- Klinische Symptome
 - distendiertes Abdomen
 - fehlende Darmgeräusche
 - blutiges/galliges Erbrechen
 - etc.
- Bell-Staging prä-und postoperativ
- Röntgen- und Ultraschalldiagnostik
 - Pneumatosis intestinalis
 - freie Luft in der Pfortader
 - etc.
- Behandlungsstrategie
 - konservativ
 - chirurgisch
- Komplikationen
 - akut
 - spät

3.4 Statistische Auswertung

Nach Tabellarisierung der gewonnenen Daten mit *Excel 2007 (Microsoft ®)*, wurden diese in das Statistikprogramm *GraphPad Prism 5* exportiert, dort berechnet und ausgewertet.

Die Graphen und Diagramme wurden ebenfalls mit Hilfe von *GraphPad Prism 5* erstellt.

3.4.1 Deskriptive Statistik

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden zu untersuchende Parameter, Risikofaktoren etc. beschrieben und zusammengefasst. Dabei ging man auf mögliche Zusammenhänge mit anderen Daten nicht ein.

Für alle qualitativen und quantitativen Merkmale wurden Lage- und Streuungsparameter (Mittelwerte, Mediane, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte), bzw. absolute und relative Häufigkeiten errechnet. Dies geschah mit den Programmen *Excel 2007 (Microsoft ®)* und *GraphPad Prism 5*.

3.4.2 Vergleichende Statistik

Im Gegensatz zur deskriptiven Statistik, werden in diesem Teil Daten miteinander verglichen, um dadurch mögliche signifikante Unterschiede zwischen Gruppen zu ermitteln.

Die analytischen Tests wurden mit dem Statistikprogramm *GraphPad Prism 5* durchgeführt.

Zunächst erfolgte der Vergleich zwischen Gruppe A (Inborns mit NEC) und Gruppe B (Inborns ohne NEC). Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests wurde die Nullhypothese geprüft und die Wahrscheinlichkeit untersucht, mit der ein beobachteter Unterschied zwischen Gruppe A und B als zufallsbedingt anzusehen ist. Der aus diesem Test resultierende p-Wert zur Untersuchung des Signifikanzniveaus muss dabei kleiner als 0,05 sein, damit das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet und die Nullhypothese verworfen werden kann. Überdies gelten Ergebnisse mit p-Werten von 0,001 und 0,0001 als sehr bzw. hoch signifikant. Ein weiterer Test zur Überprüfung statistischer Signifikanz ist der Chi-Quadrat-Test. Dieser entspricht im Anwendungsgebiet dem bereits erwähnten exakten Fisher-Test, wird allerdings bei

einer größeren Anzahl an Beobachtungen herangezogen. Das wiederum ist auch der Grund, weshalb in dieser Arbeit die statistische Auswertung mit Hilfe des exakten Fisher-Tests erfolgte.

Nach Überprüfung der Normalverteilung wurden Mittelwerte beider Gruppen durch verschiedene Testverfahren verglichen und analysiert: Bei normalverteilten Daten war der studentische t-Test für gepaarte Stichproben das Testverfahren der Wahl (parametrischer Test). Wegen der verhältnismäßig großen Streuung war allerdings in vielen Fällen der t-Test nicht verwendbar. Aus diesem Grund wurde stattdessen bei nicht-normalverteilten Werten der (nicht-parametrische) Wilcoxon-Test zur Auswertung herangezogen.

Im nächsten Schritt erfolgte der Vergleich zwischen Gruppe A (Inborns mit NEC) und Gruppe C (Outborns mit NEC). Die statistische Auswertung war analog der Analyse von Gruppe A und B. Der Unterschied bestand allerdings darin, dass es sich in diesem Falle um keine verbundenen Daten handelte. Folglich wurden hier der studentische t-Test für ungepaarte Stichproben (bei Normalverteilung) und der U-Test nach Whitney und Mann (bei nicht-normalverteilten Variablen) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse aller Kinder mit nekrotisierender Enterokolitis (Inborns und Outborns)

4.1.1 Basisdaten und Daten der Erstversorgung

Untersucht wurden alle an nekrotisierender Enterokolitis erkrankten Kinder im Zeitraum des 1. Januar 1996 bis zum 31. Dezember 2009. Die Kinder kamen entweder an einer Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (Großhadern und Innenstadt) zur Welt und wurden dort stationär aufgenommen, oder wurden von außen zuverlegt.

Von den insgesamt 123 Kindern sind 52 Mädchen (42%) und 71 Jungen.

Im Durchschnitt betrug das Geburtsgewicht 1291 ± 617 g (350-3510 g), das Gestationsalter $27,8 \pm 3,9$ Wochen (21-40 Wochen).

Der Beginn der Krankheit wurde bei 90% der Patienten dokumentiert (n=111, N=123) und war im Median am 7. Lebenstag.

Von den 123 Kindern kamen 20 spontan zur Welt (17%), per Kaiserschnitt dagegen 94 Kinder (77%). Von den restlichen 9 Kindern war der Geburtsmodus nicht bekannt (Tabelle 1).

Tab. 1: Basisdaten

Geschlecht	n (N=123)	%
Mädchen	52	42
Jungen	71	58

	Mittelwert (\pm SD)	Bereich
Geburtsgewicht (g)	1291 (\pm 617)	350-3510
Gestationsalter (Wochen)	27 (\pm 3,9)	21-40

Geburtsmodus	n (N=123)	%
Spontan	20	16
Kaiserschnitt	94	76

Die weiteren Daten der Erstversorgung sind in nachfolgender *Tabelle 2* aufgelistet.

Tab. 2: Übersicht zu Daten der Erstversorgung

	Mittelwert (\pm SD)	Bereich
Nabelschnur-pH	7,3 (\pm 0,1)	7,0-7,5
Nabelschnur-pCO ₂ (mmHg)	40 (\pm 11)	12-78
Nabelschnur-Hämatokrit (%)	40 (\pm 6,9)	17-55
APGAR 1 min	5,3 (\pm 2,55)	0-10
APGAR 2 min	6,0 (\pm 2,6)	0-10
APGAR 5 min	7,3 (\pm 2,3)	0-10
APGAR 10 min	8,3 (\pm 1,7)	2-10

	n (N=123)	%
Surfactant-Gabe	43	35
O ₂ -Vorlage	11	9
CPAP-Beatmung	83	67

4.1.2 Daten der Mütter und Schwangerschaftsrisiken

Auf Grund mangelnder Dokumentation war das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt nur in 49% der Fälle bekannt (n=60, N=123). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 31 ($\pm 5,2$) Jahren (18-44 Jahre). Der Anteil, der bei Geburt über 35-Jährigen, lag bei 16% (n=20, N=123) (*Tabelle 3*).

Die mittleren Werte für Gravida und Para betragen 2,0 ($\pm 1,4$) bzw. 1,6 ($\pm 0,9$). Der Anteil der Mütter, die bereits mindestens einen Abort hatten, betrug 29% (n=36, N=123). In 41 von 123 Fällen (33%) lag eine Mehrlingsschwangerschaft vor.

Folgende, den Müttern pränatal verabreichten Medikamente, sind in *Tabelle 4* zusammengefasst.

Tab. 3: Altersangaben der Mütter

	Mittelwert (\pm SD)	Bereich
Alter der Frauen bei Geburt (Jahre)	31 ($\pm 5,2$)	18-44

	n (N=123)	%
Anzahl der bei Geburt über 35-Jährigen Frauen	20	16

Tab. 4: Pränatal verabreichte Medikamente

	n (N=123)	%
Anzahl Mütter mit Antibiotikatherapie	31	25
Anzahl der Mütter mit Tokolyse	17	14
Anzahl der Mütter mit Betamethasontherapie	64	52

Tabelle 5 veranschaulicht die vor und während der Geburt auftretenden Komplikationen sowie Schwangerschaftsrisiken. Mit 88% ist die Frühgeburtslichkeit der am häufigsten auftretende Risikofaktor, gefolgt von einem Amnioninfektionssyndrom (42%) und vorzeitiger Wehentätigkeit (40%).

Tab. 5: Schwangerschaftsrisiken und Komplikationen

	n (N=123)	%
Frühgeburt	108	88
Amnioninfektionssyndrom	52	42
Vorzeitige Wehentätigkeit	49	40
Mehrlingsschwangerschaft	41	33
Lageanomalie	36	29
Vorzeitiger Blasensprung	33	27
Pathologisches CTG	24	20
Alter bei Geburt > 35 Jahre	20	16
Pathologischer Doppler-Befund	15	12
Allergien	15	12
Intrauterine Wachstumsretardierung	15	12
Oligohydramnion	15	12
(Isthmo-)Zervikale Insuffizienz	14	11
Vaginale Blutungen	12	10
Eklampsie	9	7
Gestose	9	7
Fetofetales Transfusionssyndrom	9	7
Infektion	8	7
Plazentaablösung	8	7
Plazenta Praevia	5	4
HELLP-Syndrom	4	3

Auffällig ist, dass es 15 reife, an NEC erkrankte Kinder gab. Diese .Neugeborenen wurden auf eventuelle Krankheiten oder Besonderheiten untersucht. Dennoch gab es keine besonderen Auffälligkeiten oder Gemeinsamkeiten zwischen den Kindern, die eine Erkrankung an NEC erklärten.

4.1.3 Postnatale Parameter

Neben den unmittelbar nach der Geburt erhobenen Daten, wurden auch weitere postnatale Parameter und Daten untersucht und ausgewertet.

Ein Großteil der Patienten wies mindestens einen der in *Tabelle 6* aufgeführten offenen fetalen Shunts auf, wurde künstlich beatmet und/oder wurde mit Surfactant versorgt.

Tab. 6: Postnatale Daten zu offenen fetalen Shunts, Beatmung und Surfactantgabe

	n (N=123)	%
Atriumseptumdefekt	47	38
Ventrikelseptumdefekt	13	11
Persistierender ductus arteriosus	79	64

CPAP-Beatmung (Maske) vor NEC	22	18
CPAP-Beatmung (Tubus) vor NEC	53	43

Surfactant-Gabe	47	38
-----------------	----	----

Wegen größtenteils nur recht schlechter Dokumentation konnte eine Trennung zwischen pasteurisierter und unpasteurisierter Muttermilchgabe nicht erfolgen. Es wurde daher bei Untersuchungen zum Nahrungsaufbau zwischen der Gabe von Muttermilch, Formelnahrung oder einer Kombination aus beidem unterschieden.

Es erhielten rund 11% (n=14, N=123) der Kinder Muttermilch, 29% (n=36, N=123) Formelnahrung und 32% (n=39, N=123) Muttermilch in Kombination mit Formelnahrung.

105 der insgesamt 123 beobachteten erkrankten Kinder wurden zeitweise parenteral ernährt (85%).

Antibiotika wurden den Patienten am häufigsten verabreicht. Diese kamen in 91% der Fälle bei der Therapie zum Einsatz (n=112, N=123). *Tabelle 7* bietet eine Übersicht über weitere, oft eingesetzte Medikamente. Es wird zwischen prä- und postoperativer Medikation unterschieden.

Tab. 7: Prä- und postoperative Medikation der Patienten

Präoperativ	n (N=123)	%
Katecholamine	37	30
Indomethazin	31	25
Steroide	28	23
Steroide und Indomethazin	19	15

Postoperativ		
Koffein	42	34
Katecholamine	41	33
Steroide	26	21

4.1.4 Symptome und klinische Daten zur NEC

Wie bereits erwähnt lag der Krankheitsbeginn im Median am 7. Tag nach der Geburt. Die Patienten zeigten eine Vielfalt verschiedener klinischer Symptome und diagnostischer Anzeichen. *Tabelle 8* skizziert diejenigen klinischen Symptome, die vermehrt auftraten, *Tabelle 9* die am häufigsten radiologisch oder sonographisch gesicherten diagnostischen Parameter.

In 31% der Fälle entsprach das Stadium der Krankheit nach einer Operation einer Bell-Klasse IIIb. Dies konnte präoperativ nicht eruiert werden, weshalb diese Patienten vor dem Eingriff einer niedrigeren Bell-Kategorie zugeordnet wurden.

Die Anteile der Patienten an den verschiedenen Bell-Stadien (präoperativ und postoperativ) gibt *Tabelle 10* wieder.

70 der 123 Kinder (57%) wurden konservativ versorgt. Bei Patienten, die nicht mehr konservativ behandelt werden konnten, wurde der betroffene Darmabschnitt rezessiert und ein Enterostoma angelegt wurde. In 41% der Fälle handelte es sich dabei um ein Ileostoma (n=51), gefolgt von einem Jejunostoma (11%, n=14) und einem Kolostoma (5%, n=6).

Es gibt eine Reihe von Problemen, die sowohl bei konservativer als auch bei chirurgischer Therapie auftreten können. Zur genaueren Differenzierung wurden diese in akute und später auftretende Komplikationen unterteilt (siehe *Tabelle 11*).

Insgesamt starben 21 der 123 Kinder (17%), davon 15 Patienten nach chirurgischer Intervention. Die Mortalität nach konservativer Therapie lag demnach bei 10% (n=7, N=70), nach chirurgischer Therapie bei 30% (n=15, N=53). Im Schnitt starben die Kinder 9 Tage nach konservativer, 8 Tage nach chirurgischer Therapie. Die am häufigsten angegebene Todesursache war ein Herz-Kreislauf-Versagen mit 48 % (n=10).

Auffällig ist, dass intraoperativ bei keinem der Fälle die Diagnose einer fokalen intestinalen Perforation gestellt wurde. Da die NEC und die FIP nur durch eine chirurgische Intervention eindeutig voneinander abgegrenzt werden können, wäre es zu erwarten gewesen, dass einige Kinder mit der Diagnose einer NEC tatsächlich an einer FIP erkrankt waren.

Tab. 8: Häufigste klinische Symptome im Zusammenhang mit einer NEC

	n (N=123)	%
Distendiertes Abdomen	62	50
Magenreste	58	47
Fehlende Darmgeräusche	45	37
Blutige Stühle	29	24
V.a. Perforation	29	24
Livide verfärbtes Abdomen	28	23
Stehende (tastbare) Darmschlingen	21	17
Sepsis	18	15
Flankenrötung	14	11
V.a. Pneumatosis intestinalis	12	10
Galliges/Blutiges Erbrechen	11	9
Venenzeichnung	11	9
Aszites	3	2

Tab. 9: Radiologisch und/oder sonographisch gesicherte diagnostische Parameter

	n (N=123)	%
Dilatierte Darmschlingen	44	36
Pneumoperitoneum	38	31
Pneumatosis intestinalis	25	20
Aszites	22	18
Darmwandperforation	17	14
Luft gefüllte Darmschlingen	8	7
Portal venöse Gasansammlungen	6	5
Spiegelbildung	6	5

Tab. 10: Anteile an den verschiedenen Stadien nach Bell

Präoperativ	n (N=123)	%
Ia	13	11
Ib	6	5
IIa	20	16
IIb	5	4
IIIa	41	33
IIIb	24	20

Postoperativ		
Ia	0	0
Ib	1	0,8
IIa	1	0,8
IIb	1	0,8
IIIa	6	5
IIIb	34	28

Tab. 11: Akut und spät auftretende Komplikationen

Akute Komplikationen	n (N=123)	%
Intestinale Blutungen	6	5
Verbrauchskoagulopathie	4	3

Späte Komplikationen		
Sepsis	14	11
Thrombozytopenie	12	10
Kathetersepsis	8	7
Kapillarleck-Syndrom	6	5
Kurzdarmsyndrom	4	3

4.2 Vergleich zwischen Inborn-NEC-Kindern und gesunden Inborns

Acht Kinder aus Gruppe A, für die wegen eines zu geringen Geburtsgewichtes kein passendes Kontrollkind gefunden werden konnte, wurden in diesem Teil nicht berücksichtigt. Somit wurden 77 Patienten mit NEC (Gruppe A) mit 77 gematchten Kindern ohne NEC (Gruppe B) verglichen.

4.2.1 Basisdaten und Daten der Erstversorgung

Im Durchschnitt betrug das Geburtsgewicht der Inborns mit NEC in Gruppe A 1009 ± 537 g, das in Gruppe B 1010 ± 536 g. Das Gestationsalter lag im Mittel bei $27,5 \pm 3,6$ Wochen (Gruppe A) bzw. bei $27,6 \pm 3,6$ Wochen (Gruppe B).

Die untersuchten APGAR-Werte zeigten signifikante Unterschiede nach 2, 5 und 10 Minuten.

Nicht signifikant hingegen waren die Unterschiede im Hinblick auf Nabelschnur-pCO₂, Nabelschnur-pH und Nabelschnur-Hämatokrit (*Tabelle 12*).

Tab. 12: Daten zu APGAR-Werten, NS-pCO₂, NS-pH, NS-Hkt

	Gruppe A Mittelwert (±SD)	Gruppe B Mittelwert (±SD)	p-Wert
APGAR 1 min	5,5 (±2,5)	6,1 (±2,2)	ns *
APGAR 2 min	6,3 (±2,6)	7,1 (±2,0)	< 0,05 *
APGAR 5 min	7,7 (±2,2)	8,6 (±1,7)	< 0,05 *
APGAR 10 min	8,4 (±1,7)	9,1 (±1,1)	< 0,05 *
Nabelschnur-pCO ₂ (mmHg)	43 (±10)	42 (±14)	ns *
Nabelschnur-pH	7,3 (±0,1)	7,3 (±0,1)	ns *
Nabelschnur-Hämatokrit(%)	41 (±7,3)	40 (±7,9)	ns +

* Wilcoxon-Test, + studentischer t-Test für gepaarte Daten, ns: nicht signifikant

In der Fallgruppe A kamen 60 Kinder (73%, N=77) per Kaiserschnitt und 12 Kinder spontan zur Welt (16%, N=77). In der Gruppe B lag die Anzahl an Kaiserschnitten bei 66 Kindern (86%, N=77), die Zahl der Spontangeburt bei 7 Kindern (9%, N=77). Diese Differenz zeigt allerdings keinen signifikanten Unterschied. Der p-Wert wurde mit Hilfe des exakten Fisher-Tests berechnet und ist immer $> 0,05$.

Nachfolgende *Tabelle 13* zeigt weitere Daten zur Beatmung. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tab. 13: Daten zur Beatmung

	Gruppe A n (N=77)	Gruppe B n (N=77)	p-Wert *
Surfactant-Gabe (Kreissaal)	26 (34%)	19 (25%)	ns
O2-Vorlage	8 (10%)	15 (19%)	ns
CPAP-Beatmung	50 (65%)	57 (74%)	ns

* exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

4.2.2 Daten der Mütter und Schwangerschaftsrisiken

Das Durchschnittsalter der Frauen bei Geburt lag bei $31 \pm 5,3$ Jahren in der Gruppe A, sowie $31 \pm 4,9$ Jahre in der Gruppe B. Dies ergab keinen signifikanten Unterschied (studentischer t-Test für gepaarte Daten, $p > 0,05$). Genauso wenig zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mittelwerte für Gravida und Para (Wilcoxon-Test, $p > 0,05$).

Im Bezug auf pränatale Risiken und Schwangerschaftskomplikationen lieferte die Auswertung bei keinem der untersuchten Parameter einen signifikanten Unterschied. Die am häufigsten vorkommenden Risiken und Komplikationen sind in *Tabelle 14* dargestellt.

Tab. 14: Schwangerschaftsrisiken und Komplikationen

	Gruppe A n (N=77)	Gruppe B n (N=77)	p-Wert *
Frühgeburt	65 (84%)	74 (96%)	ns
Amnioninfektionssyndrom	39 (51%)	44 (57%)	ns
Vorzeitige Wehentätigkeit	33 (43%)	22 (29%)	ns
Mehrlingsschwangerschaft	31 (40%)	26 (34%)	ns
Lageanomalie	28 (36%)	21 (27%)	ns
Vorzeitiger Blasensprung	21 (27%)	25 (32%)	ns
Pathologisches CTG	16 (21%)	9 (12%)	ns
Alter bei Geburt > 35 Jahre	14 (18%)	15 (19%)	ns
Pathologischer Doppler-Befund	10 (13%)	11 (14%)	ns
Allergien	14 (18%)	10 (13%)	ns
Intrauterine Wachstumsretardierung	7 (9%)	14 (18%)	ns
Oligohydramnion	11 (14%)	6 (8%)	ns

* exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

4.2.3 Postnatale Parameter

Hoch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergab die Untersuchung der Häufigkeit verschiedener offener fetaler Shunts. Atriumseptumdefekte und persistierende ducti arteriosi traten sowohl isoliert als auch kombiniert in der Fallgruppe mit einer viel höheren Häufigkeit auf (*Tabelle 15*).

Tab. 15: Postnatale Daten zu offenen fetalen Shunts

	Gruppe A n (N=77)	Gruppe B n (N=77)	p-Wert *
Atriumseptumdefekt	28 (36%)	0 (0%)	<0,0001
Ventrikelseptumdefekt	6 (8%)	1 (1%)	ns
Persistierender ductus arteriosus	47 (61%)	17 (22%)	<0,0001
Atriumseptumdefekt + Persistierender ductus arteriosus	19 (25%)	0 (0%)	<0,0001

* exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

Signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe traten auch im Bereich der künstlichen Beatmung vor Eintritt der NEC auf. Insgesamt erhielten 47 Kinder der Gruppe A eine Beatmung mittels CPAP (61%, N=77). Im Vergleich dazu lag der Anteil in Gruppe B bei 27 % (n=21, N=77). Der Signifikanztest erfolgte durch den exakten Fisher-Test. Das Ergebnis lieferte einen hoch signifikanten Unterschied im Bezug auf CPAP-Beatmung bei den Patienten.

Durch mangelhafte Dokumentation lies sich nicht feststellen ob, beziehungsweise wie die restlichen Neugeborenen beatmet wurden.

32 der 77 Neugeborenen mit CPAP-Beatmung aus Gruppe A wogen auch gleichzeitig unter 1000 g (42%). In der Gruppe B lag die Anzahl der Kinder mit CPAP-Beatmung und einem Gewicht von unter 1000 g bei 18 von 77 (23%). Dieser Unterschied ist von statistisch signifikanter Bedeutung ($p < 0,05$).

Außerdem ergaben die Untersuchungen der NO-Beatmung, sowie die der Surfactantadministration, signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen A und B (*Tabelle 16*).

Tab. 16: Beatmungsparameter und Surfactant-Administration

	Gruppe A n (N=77)	Gruppe B n (N=77)	p-Wert *
CPAP-Beatmung (vor NEC auf Station)	47 (61%)	21 (27%)	<0,0001
NO-Beatmung (vor NEC auf Station)	6 (8%)	0 (0%)	<0,05
Surfactantgabe (vor NEC auf Station)	34 (44%)	17 (22%)	<0,05

* exakter Fisher-Test

Ein weiterer untersuchter postnataler Parameter war die Ernährung der Kinder. In Gruppe A wurden bis zum Onset der Krankheit 60 Kinder kombiniert enteral und parenteral ernährt (78%, N=77). 9% (n=7, N=77) der Patienten bekamen eine rein enterale, 6% (n=5, N=77) eine rein parenterale Ernährung bis zum erstmaligen Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis. Im Durchschnitt trat bei den Kindern mit rein parenteraler Ernährung die Krankheit mit 6 Tagen auf. Wegen unzureichender Dokumentation war es nicht möglich, die jeweilige Ernährungsform am entsprechend gleichen Tag in der Gruppe B zu bestimmen.

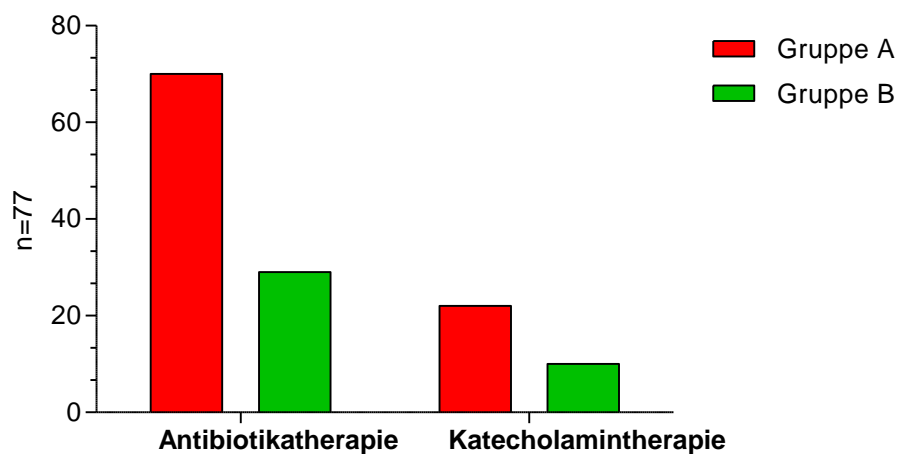
Bezüglich eingesetzter Medikamente fiel auf, dass sowohl Antibiotika als auch Katecholamine in Gruppe A signifikant häufiger verabreicht wurden (*Tabelle 17, Abbildung 1*). Der exakte Fisher-Test lieferte für den Unterschied hinsichtlich der Antibiotika-Gabe einen hoch signifikanten p-Wert von 0,0001. Für die Medikation mit Katecholaminen ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,05 (ebenfalls exakter Fisher-Test).

Tab. 17: Signifikante Unterschiede in der Antibiotika- und Katecholamintherapie vor NEC

	Gruppe A n (N=77)	Gruppe B n (N=77)	p-Wert *
Anzahl der Kinder mit Antibiotikatherapie	70 (91%)	29 (38%)	<0,0001
Anzahl der Kinder mit Katecholamintherapie	22 (29%)	10 (13%)	<0,05

* exakter Fisher-Test

Abb. 1: Signifikante Unterschiede in der Antibiotika- und Katecholamintherapie vor NEC



Darüberhinaus wurde untersucht, ob die Kombination aus Indomethazin- und gleichzeitiger Steroidgabe in Gruppe A signifikant häufiger vorkam als in Gruppe B. Zusätzlich stellte sich die Frage, wie viele Patienten mit dieser kombinierten Medikation aus Indomethazin und Steroiden auch gleichzeitig an einem persistierendem ductus arteriosus erkrankt waren. Für beide Fragestellungen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B feststellen. Jedoch zeichnete sich ein deutlicher Trend ab, wonach die Kinder aus der Hauptgruppe A häufiger die Kombinationsmedikation (Indomethazin und Steroide) erhielten und dazu auch häufiger an einem persistierenden ductus arteriosus erkrankt waren (*Tabelle 18*).

Tab. 18: Kombinierte Indomethazin-Steroidtherapie bei PDA

	Gruppe A n (N=77)	Gruppe B n (N=77)	p-Wert *
Anzahl der Kinder mit kombinierter Indomethazin-Steroidtherapie	12 (16%)	5 (1%)	ns

* exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

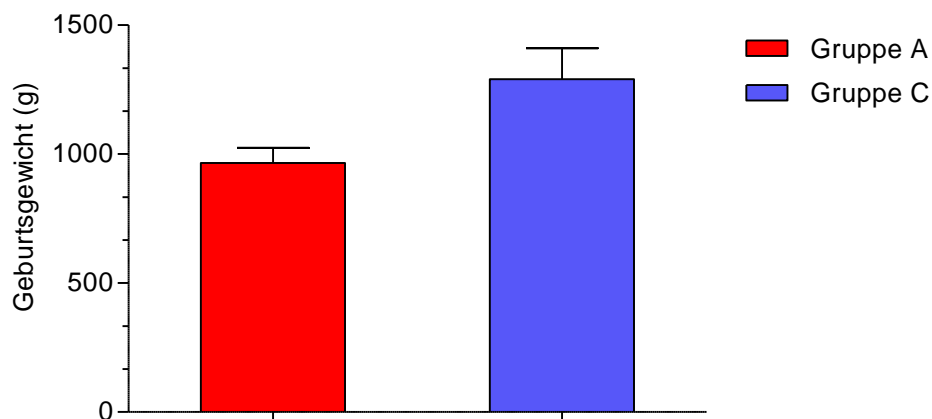
4.3 Vergleich zwischen Inborn-NEC Kindern und Outborn-NEC Kindern

Der dritte Teil der statistischen Auswertung befasst sich mit Vergleichen zwischen den Gruppen A und C. Die Gesamtzahl beträgt in der Gruppe A (Inborns) 85 Kinder, in der Gruppe C (Outborns) 38.

4.3.1 Basisdaten und Daten der Erstversorgung

Im Durchschnitt lag in Gruppe A das Geburtsgewicht bei 966 ± 533 g (350-3510 g), in Gruppe C bei 1291 ± 737 g (455-3340 g). Dies stellt nach dem U-Test nach Mann und Whitney mit einem p-Wert $< 0,05$ einen signifikanten Unterschied dar (Abbildung 2).

Abb.2: Signifikante Unterschiede im Geburtsgewicht

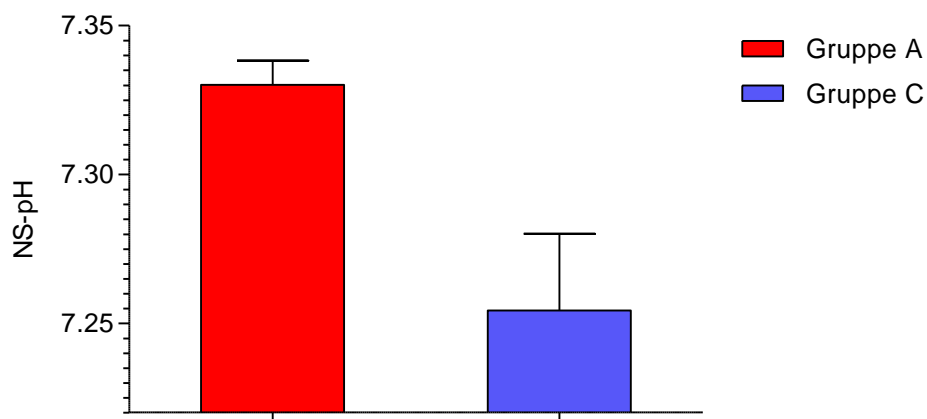


Nicht signifikant unterschiedlich hingegen, waren das Gestationsalter und die APGAR-Werte nach 1, 2, 5 und 10 Minuten (U-Test nach Mann und Whitney, $p > 0,05$). Das Gestationsalter war in Gruppe C jedoch tendenziell höher und lag in Gruppe A durchschnittlich bei $27,3 \pm 3,5$ Wochen, in Gruppe C bei $28,9 \pm 4,4$ Wochen.

Von 85 Kindern in Gruppe A kamen 15% spontan zur Welt ($n=12$), per Kaiserschnitt 85% ($n=67$). In Gruppe B lag die Anzahl der Spontangeburt bei 21% ($n=8$, $N=38$), die Kaiserschnitttrate bei 71% ($n=27$, $N=38$). Von drei Kindern war in Gruppe B der Geburtsmodus nicht bekannt. Der Unterschied bezüglich des Geburtsmodus war nicht signifikant (exakter Fisher-Test, $p > 0,05$).

Weitere postnatale Parameter erfassten den Nabelschnur-pCO₂-Wert, pH- und Hämatokritwert. In Gruppe C waren sowohl der NS-pCO₂-Wert als auch der NS-Hämatokritwert nur in wenigen Fällen dokumentiert. Ein Signifikanztest konnte folglich nur für den NS-pH-Wert erfolgen. Die Werte lagen bei $7,3 \pm 0,008$ (Gruppe A) und $7,25 \pm 0,03$ (Gruppe B). Der pH-Wert in Gruppe A war signifikant höher als in Gruppe B (ungepaarter t-Test, $p < 0,05$). (Abbildung 3)

Abb. 3: Signifikant unterschiedlicher Nabelschnur-pH-Wert



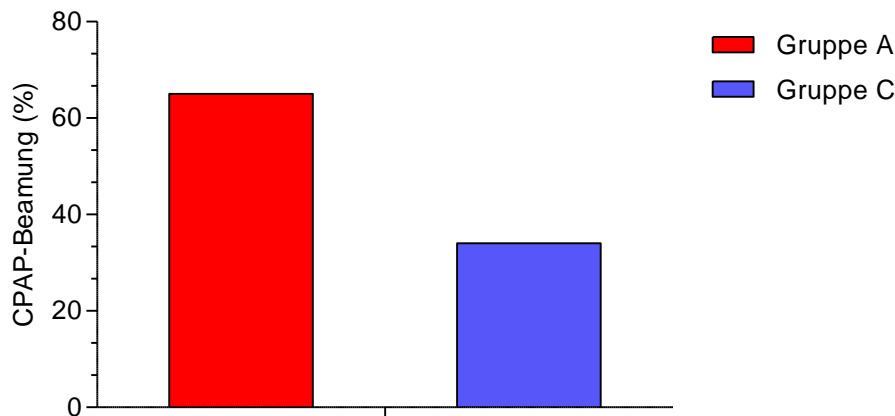
Nachfolgende *Tabelle 19* gibt eine Übersicht über die Daten zur (künstlichen) Beatmung und Surfactantadministration unmittelbar nach der Geburt. Mit einer signifikant größeren Häufigkeit kam es in der Hauptgruppe A zu einer Beatmung mittels CPAP (*Abbildung 4*). Analog zum vorherigen Abschnitt konnte auf Grund lückenhafter Dokumentation nicht ermittelt werden ob und wie die übrigen Kinder beatmet wurden.

Tab. 19: Beatmung und Surfactantgabe

	Gruppe A n (N=85)	Gruppe C n (N=38)	p-Wert *
Surfactant-Gabe	29 (34%)	14 (37%)	ns
O ₂ -Vorlage	8 (9%)	3 (8%)	ns
CPAP-Beatmung (vor NEC)	54 (65%)	13 (34%)	<0,05

* exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

Abb. 4: Signifikante Unterschiede in der CPAP-Beatmung

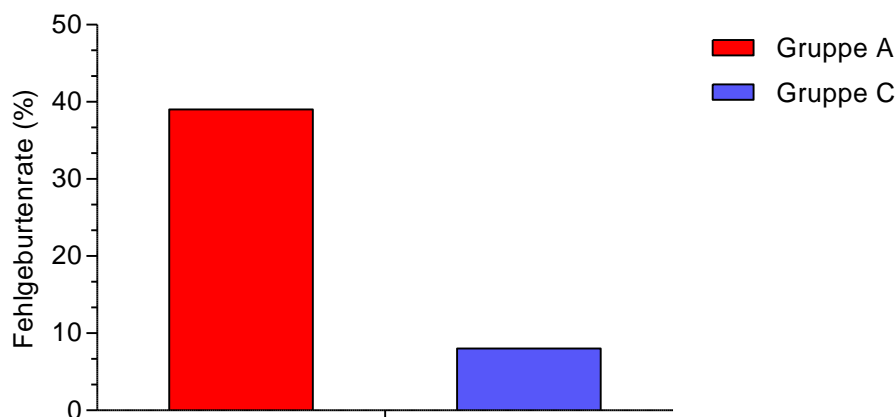


4.3.3 Daten der Mutter und Schwangerschaftsrisiken

Das Alter der Mütter bei Geburt der Kinder betrug im Mittel $31 \pm 5,3$ Jahre in Gruppe A. Für Gruppe C lagen keine Informationen über das Alter der Mütter vor. Signifikante Unterschiede bezüglich der Mittelwerte für Gravida und Para konnten nicht festgestellt werden (U-Test nach Mann und Whitney, $p > 0,05$).

Mit einem p -Wert $< 0,001$ war die Rate an voran gegangenen Fehlgeburten in der Versuchsgruppe A signifikant sehr viel höher als in Gruppe C (*Abbildung 5*). Für Gruppe A lag die Rate bei 33 von 85 Kindern (39%), für Gruppe C bei 3 von 38 Kindern (7,9%). Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte vielleicht aber auch eine bessere Dokumentation bei den Inborn-NEC-Kindern aus Gruppe A sein.

Abb. 5: Signifikant erhöhte Fehlgeburtenrate in Gruppe A



Nachfolgende *Tabelle 20* zeigt Geburts- und Schwangerschaftsrisiken auf, die in der Versuchsgruppe signifikant häufiger auftraten.

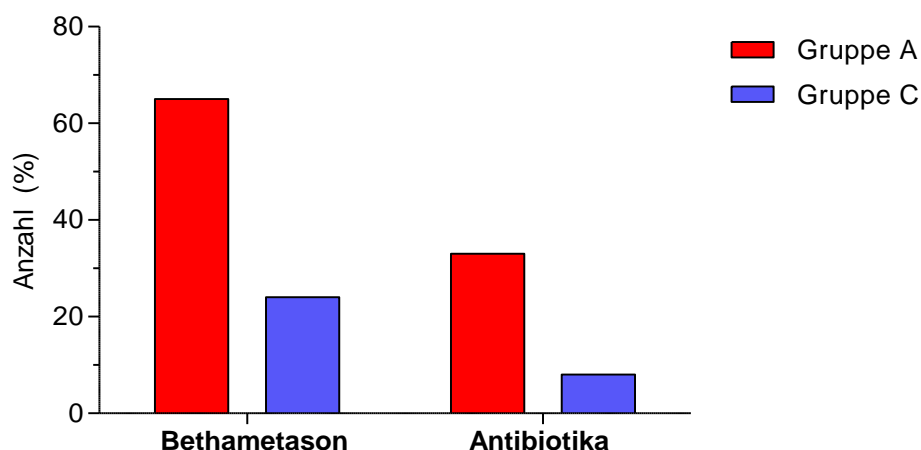
Tabelle 20: Signifikant unterschiedliche Geburts- und Schwangerschaftsrisiken

	Gruppe A n (N=85)	Gruppe C n (N=38)	p-Wert *
Oligohydramnion	14 (16%)	1 (3%)	<0,05
Amnioninfektionsyndrom	43 (51%)	9 (4%)	<0,05
Allergie	15 (18%)	0 (0%)	<0,05
Plazentainsuffizienz	13 (15%)	0 (0%)	<0,05
Pathologischer Doppler-Befund	14 (16%)	1 (3%)	<0,05

* exakter Fisher-Test

Von den Medikamenten, welche den Müttern pränatal verabreicht wurden, erhielten die Frauen in Gruppe A signifikant häufiger Betamethason zur Lungenreife-Behandlung sowie Antibiotikapräparate (*Abbildung 6*). In Gruppe A erhielten von 85 Frauen 55 Betamethason und 28 Antibiotika (65% bzw. 33%). Von 38 Frauen in Gruppe C lag der Anteil einer Betamethasontherapie bei 9 sowie der einer Antibiotikatherapie bei 3 Müttern (24% bzw. 8%). Allerdings könnte auch eine schlechtere Dokumentation in Gruppe C der Grund für diesen großen Unterschied zwischen beiden Gruppen sein.

Abb. 6: Signifikante Unterschiede in der Betamethason- und Antibiotikatherapie



4.3.4 Postnatale Parameter

Analog zum vorangegangenen Teil wurden die postnatalen Parameter der kranken Inborns mit denen der kranken Outborns verglichen.

Es ließen sich allerdings keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf angeborene Herzdefekte, künstliche Respiration, Ernährung oder Medikamentengabe feststellen.

4.3.5 Symptome und klinische Daten zur NEC

Das Onset der Krankheit lag in Gruppe A im Mittel bei 13 ± 16 Tagen, in Gruppe B bei 14 ± 13 Tagen. Dies stellte nach dem dem U-Test nach Mann und Whitney keine statistische Signifikanz dar ($p > 0,05$).

Die am häufigsten auftretenden klinischen Symptome sind in der *Tabelle 21* zusammengefasst. Von diesen aufgelisteten klinischen Anzeichen tritt lediglich ein distendiertes Abdomen signifikant häufiger in Gruppe A auf (exakter Fisher-Test, $p < 0,05$).

Tab. 21: Klinische Symptome im Zusammenhang mit einer NEC

	Gruppe A n (N=85)	Gruppe C n (N=38)	p-Wert *
Distendiertes Abdomen	49 (58%)	13 (34%)	<0,05
Magenreste	40 (47%)	18 (47%)	ns
Fehlende Darmgeräusche	31 (36%)	14 (37%)	ns
Blutige Stühle	21 (25%)	8 (21%)	ns
Verfärbtes Abdomen	18 (21%)	10 (26%)	ns
Tastbare Darmschlingen	16 (19%)	5 (13%)	ns

* exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

Bezüglich der Bell Klassifikation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die *Tabelle 22* zeigt einen Überblick über die Verteilung der verschiedenen Stadien in beiden Gruppen. Es wird unterschieden zwischen prä- und postoperativer Stadienzuweisung. In der Gruppe A wurde in 22 Fällen intraoperativ eine Perforation nachgewiesen, in der Gruppe C in 10 Fällen. Diese Patienten wurden dadurch postoperativ dem Stadium IIIb nach Bell zugeteilt.

Tab. 22: Stadieneinteilung nach Bell

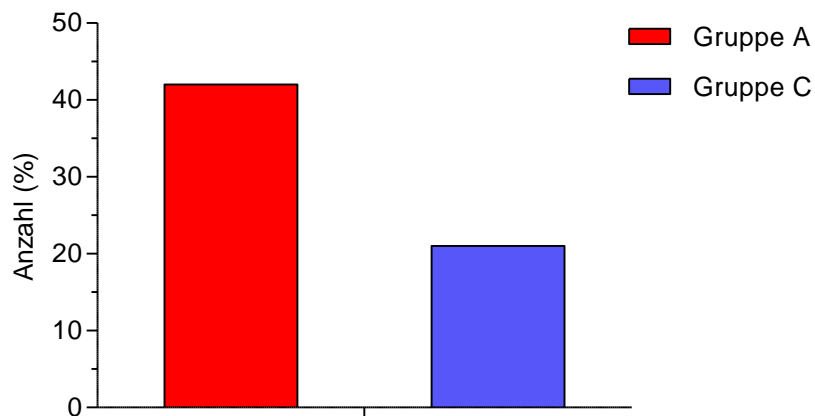
präoperativ	Gruppe A n (N=85)	Gruppe C n (N=38)	p-Wert *
Ia	10 (12%)	3 (8%)	ns
Ib	6 (7%)	0 (0%)	ns
IIa	13 (15%)	7 (19%)	ns
IIb	2 (2%)	3 (8%)	ns
IIIa	29 (34%)	12 (32%)	ns
IIIb	18 (21%)	6 (16%)	ns

postoperativ			
Ia	0 (0%)	0 (0%)	ns
Ib	1 (1,2%)	0 (0%)	ns
IIa	0 (0%)	1 (3%)	ns
IIb	1 (1,2%)	0 (0%)	ns
IIIa	3 (4%)	3 (8%)	ns
IIIb	23 (27%)	11 (29%)	ns

*exakter Fisher-Test, ns: nicht signifikant

Hinsichtlich radiologischer und sonographischer Zeichen konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich dilatierter Darmschlingen festgestellt werden (exakter Fisher-Test, $p < 0,05$). 42% ($n=36$, $N=85$) der Inborns wiesen röntgenologisch oder sonographisch nachweisbar dilatierte Darmschlingen auf, wohingegen der Anteil unter den Outborns bei nur 21% ($n=8$, $N=38$) lag (*Abbildung 7*).

Abb. 7: Dilatierte Darmschlingen als signifikant unterschiedliches diagnostisches Zeichen



Darüberhinaus wurden Signifikanztests durchgeführt, um statistisch relevante Unterschiede im Bezug auf Behandlungsstrategien, Komplikationen oder Todesursachen herauszufinden. Die angewandten Testverfahren ergaben allerdings keine signifikanten Unterschiede (p-Werte immer $> 0,05$).

5. Diskussion

In dieser Studie wurden retrospektiv Risikofaktoren untersucht, die bei der Entstehung einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Frühgeborenen möglicherweise eine Rolle spielen.

Zuerst sollen die Unterschiede zwischen den Kindern aus Gruppe A und Gruppe B erläutert werden:

Im Bezug auf offene fetale Shunts, waren 36 % der Kinder aus der Gruppe A an einem Atriumseptumdefekt (ASD) erkrankt, in der Kontrollgruppe B dagegen 0% ($p < 0,0001$). Ähnlich groß war der Unterschied auch beim Auftreten eines persistierenden ductus arteriosus (PDA). In der Gruppe A lag der Anteil hierfür bei 61%, in der Gruppe B bei 22% ($p < 0,0001$). Die Anzahl der Kinder, die sowohl einen ASD als auch einen PDA aufwiesen, lag bei 25% in Gruppe A. Diese Kombination aus beiden Shunts kam in der Kontrollgruppe bei keinem Kind vor.

Ein kardialer Links-Rechts-Shunt via eines offenen Ductus Botalli und/oder eines ASD, führt zu einem sogenannten „Steal-Phänomen“. Dabei wird bei einem offenen ASD bzw. Ductus Botalli in der Diastole der Blutfluss umgekehrt. Das Blut fließt aus den Mesenterialarterien zurück in die Aorta. Es kommt zu einer intestinalen Durchblutungsstörung und Minderperfusion. Da die intestinalen Gefäße einen geringeren Widerstand haben, herrscht dort eine erhöhte Hypoxieanfälligkeit, die möglicherweise als Auslöser für eine NEC anzusehen ist ^{46, 61, 143}.

Der Zusammenhang zwischen offenen fetalen Shunts und der Erkrankung an nekrotisierender Enterokolitis wurde bereits mehrfach untersucht, ist aber nach wie vor als Risikofaktor umstritten.

Dees et al. veröffentlichten im Jahr 2000, dass das Risiko an nekrotisierender Enterokolitis zu erkranken, bei Kindern mit offenen fetalen Shunts 1,7 mal höher ist als bei gesunden Kindern ⁴¹. Dabei handelte es sich um frühgeborene Kinder.

In einer neueren Studie von De La Torre et al. aus dem Jahr 2010, in der man sowohl Früh- als auch Normalgeborene untersuchte, wurde dieses Risiko noch höher beschrieben. Neugeborene mit offenen Shunts, die deshalb operativ versorgt werden mussten, entwickelten sogar 2,2-7,1 mal häufiger zusätzlich eine NEC ³⁹.

Auffällig ist, dass bisher in der Literatur noch kein Zusammenhang zwischen Frühgeburten mit ASD und einem erhöhten NEC-Risiko beschrieben ist.

Darüberhinaus stellte sich die Frage, ob Kinder, die eine Kombinationstherapie aus Steroiden und Indomethazin zum Verschluss eines PDA erhielten, signifikant häufiger an NEC erkrankten. Verschiedene Studien befassten sich bereits zuvor mit dieser Thematik und stellten in vielen Fällen ein höheres NEC-Risiko bei einer Kombinationstherapie aus den beiden Medikamenten fest:

Der Einsatz von Steroiden (z.B. Dexamethason) förderte im Magen-Darm-Trakt von neugeborenen Mäusen die Reifung der Mukosa, die Entstehung von Becherzellen und die Vergrößerung des Darmlumendurchmessers. Andererseits wurde aber das Wachstum der glatten Darmmuskulatur gehemmt, so dass diese gedehnt wurde, um sich dem größer werdenden Lumen anzupassen. Durch ein derart verändertes Gewebewachstum ist der Darm möglicherweise anfälliger für andere Substanzen wie beispielsweise Indomethazin ⁶³

Dexamethason alleine führte noch zu keiner signifikant erhöhten NEC-Rate. Durch Kombination mit Indomethazin kam es allerdings zu einer erhöhten Rate an Darmperforationen ^{69, 160}.

Zwar liefern die Untersuchungen dieser Studie keinen eindeutig statistisch signifikanten Unterschied ($p= 0,12$), lassen aber dennoch einen sehr deutlichen Trend erkennen:

In der Gruppe A erhielten 16% der an NEC erkrankten Inborns postnatal eine Kombinationstherapie aus Indomethazin und Steroiden. In der Kontrollgruppe lag dieser Anteil bei nur 1%.

Indomethazin wird seit vielen Jahren bei Frühgeborenen mit persistierenden ducti arteriosi eingesetzt, da es in den meisten Fällen durch das Medikament zu einem spontanen Verschluss des PDA kommt. In neueren Studien (unter anderem von Van Overmeire et al.¹⁷⁴) war die dreimalige intravenöse Infusion von Ibuprofen im Abstand von jeweils 24 Stunden, genauso erfolgreich ist wie der Einsatz von Indomethazin. Der Vorteil von Ibuprofen gegenüber Indomethazin besteht laut Aussage von Van Overmeire et al. darin, dass eine Oligurie seltener ist. Außerdem wird laut dieser Studie die Gehirndurchblutung durch Ibuprofen weniger stark beeinträchtigt und unerwünschte Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt reduziert.

Da die Erfolgsrate einer PDA-Therapie mit Ibuprofen (70%) sogar höher lag als durch den Einsatz von Indomethazin (60%), muss genau abgewogen werden, welches Medikament in der jeweiligen Situation indiziert ist. Die geringeren Nebenwirkungen allerdings, deuten darauf hin, dass Ibuprofen in Zukunft einen immer höher werdenden Stellenwert in der Therapie persistierender ducti arteriosi erhält ¹⁷⁴.

Untersuchungen bezüglich pränataler bzw. maternaler Risikofaktoren (z.B. Frühgeburt, vorzeitige Wehentätigkeit, Lageanomalie etc.) lieferten bis auf das Gestationsalter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Es spielen daher vor allem auch postnatale Faktoren bei der Pathogenese der Krankheit eine Rolle.

Dieses Ergebnis korreliert mit den Aussagen einiger anderer Autoren, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen pränatalen Geburtsrisiken und Komplikationen während der Schwangerschaft und dem Auftreten einer NEC beobachten konnten ^{4, 123}.

Dagegen gibt es Studien, die ein klares Korrelat zwischen dem Entstehen der Krankheit und den erwähnten Komplikationen erkennen lassen ^{107, 115}. Diese zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse machen weitere Untersuchungen erforderlich.

Ein prognostisch ungünstiger Parameter, der in vielen wissenschaftlichen Studien für die Entstehung der NEC spricht, ist ein niedriger APGAR-Wert ^{111, 115}. Dieser gibt ab einem Wert von unter 7 einen ernst zu nehmenden Hinweis auf eine Hypoxiegefährdung der Neugeborenen und spricht für einen deprimierten Zustand. Beim Vergleich der Gruppe A mit der Kontrollgruppe B, die hinsichtlich Gestationsalter und Geburtsgewicht annähernd gleich waren, fielen signifikant unterschiedliche APGAR-Werte nach der zweiten, fünften und zehnten Minute auf. Dieses Ergebnis bedeutet eine schlechtere klinische Konstitution der erkrankten Neugeborenen aus Gruppe A. Vorangegangene Studien, in denen ein erniedrigter APGAR-Wert ein größeres NEC-Risiko mit sich bringt, können folglich bestätigt werden ^{111, 115}.

Auch im Bereich der künstlichen Beatmung (vor Eintreten der NEC) waren signifikante Unterschiede zu beobachten. Die Anzahl der Patienten, die mittels CPAP beatmet wurden, lag in der Gruppe A mit 61% sehr viel höher als in der

Kontrollgruppe (27 %). Bei der NO-Beatmung war dieser Unterschied zwar nicht genauso deutlich ausgeprägt, stellte aber dennoch eine statistische Relevanz dar (8% vs. 0%).

Inwieweit eine CPAP-Beatmung die Entstehung einer nekrotisierender Enterokolitis begünstigt, kann nach derzeitigen Untersuchungen zwar nur vermutet werden, lässt aber eine deutliche Tendenz in diese Richtung erkennen. Durch den kontinuierlichen positiven Druck kommt es zur Darmdistension und zu vermehrter Gasansammlung. Letztlich führt dies zu einer verschlechterten Darmperfusion und begünstigt das Auftreten von Perforationen ⁸⁹. Dass vor allem bei Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht (<1000 g) eine CPAP-Beatmung überdacht werden sollte, zeigt folgendes Ergebnis: In Gruppe A erhielten 42% der Kinder < 1000g eine CPAP-Beatmung, in Gruppe B nur 23% ($p < 0,05$).

Auch in einer anderen Studie entwickelten 83% der Neugeborenen in einer Versuchsgruppe vermehrt Darmdistensionen durch CPAP (Geburtsgewicht < 1000 g). Bei einem Geburtsgewicht über 1000 g betrug diese Rate dagegen nur noch 14% ⁸⁹.

Außerdem wurde die Häufigkeit des Einsatzes von Antibiotika vor dem Auftreten der NEC untersucht. Kinder der Gruppe A erhielten zu 91% Antibiotika, der Prozentsatz in der Kontrollgruppe lag bei 38% (p -Wert < 0,0001).

Es wäre also denkbar, dass die Darmflora durch Antibiotika derart verändert und geschädigt wird, dass sich andere Bakterien im Darm sehr stark vermehren können. Ein Beispiel dafür ist das Bakterium *Clostridium difficile*, das sich bei fehlender Konkurrenz vermehrt ausbreitet. Die Toxine dieses Bakteriums verursachen Fieber, Diarrhö und Bauchschmerzen ^{54, 166}.

Im folgenden Abschnitt werden signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe C diskutiert.

Im Durchschnitt lag das Geburtsgewicht in Gruppe A bei 966 ± 530 g, in Gruppe C bei 1291 ± 727 g. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt, dass die Inborns im Schnitt 335 g leichter waren als Kinder, die von außen zu verlegt wurden.

Das niedrigere Geburtsgewicht der Kinder in Gruppe A ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Frauen mit bekannter Risiko- und/oder Frühgeburt bereits frühzeitig in ein größeres Perinatalzentrum überwiesen werden. Ist unmittelbar an die Geburtsklinik eine Kinderklinik angeschlossen, kann eine bessere Versorgung für Frühgeborene gewährleistet werden. Zu der I. und II. Frauenklinik (Innenstadt bzw. Großhadern) gehört jeweils auch ein Perinatalzentrum für Fälle mit dem höchsten Risikograd (Perinatalzentrum Level I). Dorthin werden Frauen verlegt, wenn Schwangerschaftsrisiken (Lageanomalie, Schwangerschaftsdiabetes, Infektionen), extreme Frühgeburt ($< 29+0$ SSW), angeborene Fehlbildungen oder eine Mehrlingsschwangerschaft bekannt sind.

Zudem stellt sich die Frage, ob die Outborn-NEC-Kinder die ein höheres Geburtsgewicht aufwiesen, vielleicht weniger an NEC erkrankt wären, wenn sie an einem größerem Perinatalzentrum behandelt worden wären? Der Vorteil eines derartigen Zentrums liegt darin, dass die medizinischen Spezialabteilungen unter einem Dach und Hand in Hand schnell und kompetent zusammenarbeiten können. Die große Erfahrung des Personals, sowie die ständige Weiterbildung der Mitarbeiter sorgen für den richtigen und vor allem schnellen Umgang mit Geburtskomplikationen und Erkrankungen der Kinder.

Es ist außerdem möglich, dass die Mortalitätsrate unreiferer Kinder mit NEC in „Außer-Haus-Kliniken“ höher ist und somit in dieser Studie nicht auftauchen.

Außerdem waren die Nabelschnur-pH-Werte unterschiedlich. Hier wiesen die Inborns durchschnittlich höhere Werte auf als die Outborns ($7,3 \pm 0,008$ vs. $7,25 \pm 0,03$). Zu niedrige pH- Werte deuten auf eine mögliche Hypoxie und nachfolgende Schädigung des Körpers durch Azidose hin. Denkbar wäre, dass ein Sauerstoffmangel im Gewebe auch im Darm zu Hypoxie bedingten Schäden führt.

Beim vorherigen Vergleich zwischen kranken und gesunden Inborns (Gruppe A und B) bezüglich des Auftretens von Schwangerschaftsrisiken, konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die Mütter der an NEC erkrankten Outborns (Gruppe C) dagegen, wiesen viel seltener Komplikationen und Risiken während der Schwangerschaft auf als die Mütter der Fallgruppe A. Folgende Geburtsrisiken traten in Gruppe A signifikant häufiger auf als in Gruppe C:

Oligohydramnion, Amnioninfektionssyndrom, Allergie, Plazentainsuffizienz, pathologischer Dopplerbefund.

Wie bereits erwähnt, sind die Meinungen, die die Rolle solcher Risiken im Bezug auf die Pathogenese der Erkrankung betreffen, sehr unterschiedlich. Einige Wissenschaftler vertreten die Meinung, dass derartige Geburtskomplikationen eine bedeutende Rolle in der Entstehung der NEC spielen.

In einer Untersuchung von Martinez–Tallo et al., kam es bei Müttern von an NEC erkrankten Kindern häufiger zu einem frühzeitigen Blasensprung oder zu einer Chorioamnionitis. Zudem würden die Neugeborenen öfter erniedrigte APGAR-Werte, respiratorische Insuffizienzen oder offene fetale Shunts aufweisen^{107, 115}.

In andere Studien hingegen, hatten Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen keinen bedeutsamen Einfluss im Hinblick auf die Entstehung der nekrotisierenden Enterokolitis. Anderson bzw. Mufti et al. belegen in ihren Veröffentlichungen, dass es in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen gesunden und an NEC erkrankten Säuglingen gibt^{4, 123}.

Hinblicklich der Medikamente, die während der Schwangerschaft eingesetzt wurden, erhielten die Mütter der Gruppe A signifikant häufiger Betamethason zur Lungenreifebehandlung sowie Antibiotikapräparate. Der Anteil an Müttern mit pränataler Antibiotikatherapie lag in Gruppe A bei 33%, in Gruppe C bei 8%. Bethametason wurde in Gruppe A zu 65%, in Gruppe C zu 24 % verabreicht.

Als klinisches Anzeichen einer NEC trat in Gruppe A signifikant häufiger ein distendiertes Abdomen auf (58% vs. 34%). Andere Symptome, die auf die Krankheit hinwiesen, waren zum Beispiel Magenreste, fehlende Darmgeräusche, blutige Stühle, ein verfärbtes Abdomen und tastbare Darmschlingen. Für diese Anzeichen konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Dennoch ließ sich ein

deutlicher Trend erkennen, wonach in der Fallgruppe tendenziell häufiger die oben genannten Symptome zu beobachten waren.

Radiologisch bzw. sonographisch konnten in Gruppe A häufiger dilatierte Darmschlingen verifiziert werden. Dieses Ergebnis war von statistischer Signifikanz. 42% der erkrankten Inborns wiesen röntgenologisch oder sonographisch nachweisbar dilatierte Darmschlingen auf. Bei den Outborns in Gruppe C lag dieser Anteil lediglich bei 21%.

Es ist allerdings denkbar, dass eine schlechtere Dokumentation in den „Außer-Haus-Kliniken“ zu diesen Ergebnissen führte.

Hinsichtlich einer CPAP-Beatmung erhielten 65% der Kinder aus Gruppe A vor dem Eintreten der NEC diese Form der künstlichen Beatmung. Der prozentuale Anteil in Gruppe C lag dagegen bei nur 34% ($p < 0,05$). Wie bereits erwähnt gibt es Anhaltspunkte dafür, dass durch eine CPAP-induzierte Überblähung des Darms, das NEC-Risiko deutlich erhöht ist.

Da in der Gruppe A häufiger ein distendiertes Abdomen beobachtet werden konnte, sowie röntgenologisch bzw. sonographisch vermehrt dilatierte Darmschlingen auftraten, liegt die Vermutung nahe, dass dies mit der vermehrten CPAP-Beatmung in Gruppe A zusammenhängt.

Das ist der Grund weshalb der Einsatz dieser Form der Beatmung gerade bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen ($< 1000\text{g}$) genau abgewogen werden sollte.

Es wurden weitere Signifikanztests durchgeführt, um in folgenden Bereichen eventuelle Unterschiede zwischen erkrankten In- und Outborns zu verifizieren:

- Bell-Klassifikation
- Behandlungsstrategien
- Postoperative Komplikationen
- Todesursachen

Die Tests ergaben für keinen der untersuchten Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und C.

6. Zusammenfassung

Die nekrotisierende Enterokolitis, eine entzündliche gastrointestinale Erkrankung, tritt überwiegend bei frühgeborenen Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht (< 1500 g) auf.

Typische Anzeichen sind ein verhärtetes Abdomen, galliges oder blutiges Erbrechen, blutiger Stuhl und Fieber. Gesichert wird die Diagnose durch radiologisch oder sonographisch erkennbar hochgradig dilatierte Darmschlingen, portalvenöse Gasansammlungen und Pneumatosis intestinalis.

Zu niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter gelten als Hauptrisikofaktoren.

Ziel vorliegender Fall-Kontroll-Studie ist es, die klinischen und sonographischen bzw. radiologischen Befunde, mögliche Risikofaktoren, das Outcome der Patienten, sowie die Mortalitätsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu diskutieren.

In die Fallgruppe A wurden alle Neugeborenen der Kinderkliniken der LMU (Großhadern und Innenstadt) aufgenommen, die in den Jahren 1996-2009 an einer NEC erkrankten. Jedem Kind wurde ein Kind aus der Kontrollgruppe B zugeordnet. Für 8 Kinder aus Gruppe A konnte auf Grund zu geringen Geburtsgewichts kein passendes Kontrollgruppen-Kind gefunden werden.

Zur Durchführung der Studie wurden drei Gruppen an Kindern gebildet:

Gruppe A (Inborns mit NEC, 85 Kinder), Gruppe B (Inborns ohne NEC, 77 Kinder), Gruppe C (Outborns mit NEC, 38 Kinder)

Hoch signifikante Unterschiede lieferte die Untersuchung offener fetaler Shunts. Kinder aus Gruppe A waren sehr viel häufiger an einem ASD, PDA oder einer Kombination aus beiden erkrankt. Man vermutet, dass eine Perfusionsstörung, ausgelöst durch diese Herzfehler, zu einer Hypoxie und Ischämie mit nachfolgend erhöhtem NEC-Risiko führt (Steal-Phänomen)^{46, 61}.

Interessant war zudem, dass Kinder der Gruppe A häufiger eine kombinierte medikamentöse Therapie aus Indomethazin und Steroiden erhielten als in Gruppe B.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe B wiesen die Kinder der Gruppe A niedrigere APGAR-Werte nach 2,5 und 10 Minuten auf.

Entgegen der Annahme, dass pränatale Schwangerschafts- und Geburtsrisiken die Krankheit auslösen, ließen sich im Hinblick darauf keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen verifizieren.

Eine hoch signifikant erhöhte Rate an mit CPAP beatmeten Neugeborenen vor Eintreten der NEC wurde in der Fallgruppe A festgestellt. Durch den kontinuierlichen positiven Druck kommt es möglicherweise zu einer Überblähung des Intestinaltraktes, zu Perfusionsstörungen mit Hypoxie und schließlich zur erleichterten Darmperforation⁸⁹.

In Gruppe A wurden vor einem Auftreten der NEC häufiger Antibiotika verabreicht. Möglicherweise ändert dies die Darmflora derart, dass sich pathogene Keime stärker vermehren und eine NEC mit verursachen können.

Zusätzlich wurden in dieser Studie die an NEC erkrankten Inborns mit kranken Outborns verglichen (Gruppe C). Auffällig war, dass die Outborns signifikant höhere Geburtsgewichte aufwiesen als unsere Inborns.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte auch im Bezug auf CPAP-Beatmung unmittelbar nach der Geburt verifiziert werden. Die Patienten der Gruppe A erhielten vermehrt CPAP-Beatmung und wiesen wahrscheinlich dadurch signifikant häufiger distendierte Abdomen und röntgenologisch gesicherte dilatierte Darmschlingen auf. Mütterliche Risiken während der Schwangerschaft sowie Geburtskomplikationen, kamen in Gruppe C signifikant weniger vor.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tab. 1	Basisdaten
Tab. 2	Übersicht zu Daten der Erstversorgung
Tab. 3	Altersangaben der Mütter
Tab. 4	Pränatal verabreichte Medikamente
Tab. 5	Schwangerschaftsrisiken und Komplikationen
Tab. 6	Postnatale Daten zu offenen fetalen Shunts, Beatmung und Surfactantgabe
Tab. 7	Prä- und Postoperative Medikation der Patienten
Tab. 8	Häufigste klinische Symptome im Zusammenhang mit einer NEC
Tab. 9	Radiologische und/oder sonographisch gesicherte diagnostische Parameter
Tab. 10	Anteile an den verschiedenen Stadien nach Bell
Tab. 11	Akut und spät auftretende Komplikationen
Tab. 12	Daten zu APGAR-Werten, NS-pCO ₂ , NS-pH, NS-Hkt
Tab. 13	Daten zur Beatmung
Tab. 14	Schwangerschaftsrisiken und Komplikationen
Tab. 15	Postnatale Daten zu offenen fetalen Shunts
Tab. 16	Beatmungsparameter und Surfactant-Administration
Tab. 17	Signifikante Unterschiede in der Antibiotika- und Katecholamintherapie vor NEC
Tab. 18	Kombinierte Indomethazin-Steroidtherapie bei PDA
Tab. 19	Beatmung und Surfactantgabe
Tab. 20	Signifikant unterschiedliche Geburts- und Schwangerschaftsrisiken
Tab. 21	Klinische Symptome im Zusammenhang mit einer NEC
Tab. 22	Stadieneinteilung nach Bell

Abbildungen

- Abb. 1 Signifikante Unterschiede in der Antibiotika- und Katecholamintherapie vor NEC
- Abb. 2 Signifikante Unterschiede im Geburtsgewicht
- Abb. 3 Signifikant unterschiedlicher NS-pH-Wert
- Abb. 4 Signifikante Unterschiede in der CPAP-Beatmung
- Abb. 5 Signifikant erhöhte Fehlgeburtenrate in der Gruppe A
- Abb. 6 Signifikante Unterschiede in der Betamethason- und Antibiotikatherapie
- Abb. 7 Dilatierte Darmschlingen als signifikant unterschiedliches diagnostisches Zeichen

8. Abkürzungsverzeichnis

AP	Anus Praeter
a.p.	anterior-posterior
ASD	Atriumseptumdefekt
CPAP	Continious positive airway pressure
CrP	C-reaktives Protein
CI	Konfidenzintervall
CTG	Kardiotokographie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
FIP	Fokale intestinale Perforation
G6PD	Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase
HCL	Salzsäure
Hkt	Hämatokrit
IgA	Immunglobulin A
IL	Interleukin
n	Anzahl
N	Anzahl gesamt
NO	Stickstoffmonoxid
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
ns	nicht signifikant
O2	Sauerstoff
PAF	Platlet activating factor
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF	Tumor Nekrose Faktor
V.a.	Verdacht auf
VLBW	Very-low-birth-weight
VSD	Ventrikelseptumdefekt

9. Literaturverzeichnis

- (1) Alpan G, Eyal F, Vinograd I et al. Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. *J Pediatr* 1985 February;106(2):277-81.
- (2) Amer MD, Hedlund E, Rochester J, Caplan MS. Platelet-activating factor concentration in the stool of human newborns: effects of enteral feeding and neonatal necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate* 2004;85(3):159-66.
- (3) Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002 April;140(4):425-31.
- (4) Anderson CL, Collin MF, O'Keefe JP et al. A widespread epidemic of mild necrotizing enterocolitis of unknown cause. *Am J Dis Child* 1984 October;138(10):979-83.
- (5) Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI. Necrotizing enterocolitis in term neonates. *Am J Surg* 1990 May;159(5):507-9.
- (6) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. 1997.
Ref Type: Generic
- (7) Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001 September;11(9):372-7.
- (8) Baudon JJ, Josset P, Audry G, Benlagha N, Fresco O. [Intestinal stenosis during ulceronecrotizing enterocolitis]. *Arch Pediatr* 1997 April;4(4):305-10.
- (9) Behrman RE KRJH. *Nelson Textbook of Pediatrics. 16. Aufl., WB Saunders Co; 2000.* 2000.
- (10) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978 January;187(1):1-7.
- (11) Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr* 1989 October;115(4):646-51.
- (12) Berseth CL. Neonatal small intestinal motility: motor responses to feeding in term and preterm infants. *J Pediatr* 1990 November;117(5):777-82.
- (13) Berseth CL. Feeding strategies and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005 April;17(2):170-3.
- (14) Berseth CL, McCoy HH. Birth asphyxia alters neonatal intestinal motility in term neonates. *Pediatrics* 1992 November;90(5):669-73.

- (15) Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 April;48(4):437-42.
- (16) Birk D, Berger D, Limmer J, Beger HG. Is the elimination of endotoxin and cytokines with continuous lavage an alternative procedure in necrotizing enterocolitis? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:24-6.
- (17) Blakely ML, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol* 2008 April;32(2):122-6.
- (18) Blakely ML, Lally KP, McDonald S et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005 June;241(6):984-9.
- (19) Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr* 2001 June;160(6):385-91.
- (20) Bohnhorst B, Muller S, Dordelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr* 2003 October;143(4):484-7.
- (21) Book LS, Herbst JJ, Atherton SO, Jung AL. Necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants fed an elemental formula. *J Pediatr* 1975 October;87(4):602-5.
- (22) Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009 January;23(1):87-94.
- (23) Buchmiller TL, Shaw KS, Lam ML, Stokes R, Diamond JS, Fonkalsrud EW. Effect of prenatal dexamethasone administration: fetal rabbit intestinal nutrient uptake and disaccharidase development. *J Surg Res* 1994 August;57(2):274-9.
- (24) Buntain WL. Neonatal appendicitis mistaken for necrotizing enterocolitis. *South Med J* 1982 September;75(9):1155.
- (25) Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am* 1999 November;37(6):1187-98, vii.
- (26) Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000405.
- (27) Caplan MS, Amer M, Jilling T. The role of human milk in necrotizing enterocolitis. *Adv Exp Med Biol* 2002;503:83-90.

- (28) Caplan MS, Kelly A, Hsueh W. Endotoxin and hypoxia-induced intestinal necrosis in rats: the role of platelet activating factor. *Pediatr Res* 1992 May;31(5):428-34.
- (29) Caplan MS, MacKendrick W. Necrotizing enterocolitis: a review of pathogenetic mechanisms and implications for prevention. *Pediatr Pathol* 1993 May;13(3):357-69.
- (30) Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990 October;11(3):317-23.
- (31) Chany C, Moscovici O, Lebon P, Rousset S. Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1982 February;69(2):209-14.
- (32) Cikrit D, Mastandrea J, Grosfeld JL, West KW, Schreiner RL. Significance of portal vein air in necrotizing enterocolitis: analysis of 53 cases. *J Pediatr Surg* 1985 August;20(4):425-30.
- (33) Clark JA, Doelle SM, Halpern MD et al. Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: protective effect of EGF treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006 November;291(5):G938-G949.
- (34) Claud EC, Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2008 July;42 Suppl 2:S46-S52.
- (35) Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005 August;116(2):e241-e246.
- (36) Cooper A, Ross AJ, III, O'Neill JA, Jr., Schnaufer L. Resection with primary anastomosis for necrotizing enterocolitis: a contrasting view. *J Pediatr Surg* 1988 January;23(1 Pt 2):64-8.
- (37) Daneman A, Woodward S, de SM. The radiology of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). A review of 47 cases and the literature. *Pediatr Radiol* 1978 June 19;7(2):70-7.
- (38) de la Cochetiere MF, Piloquet H, des RC, Darmaun D, Galmiche JP, Roze JC. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of Clostridium. *Pediatr Res* 2004 September;56(3):366-70.
- (39) De La Torre CA, Miguel M, Martinez L et al. [The risk of necrotizing enterocolitis in newborns with congenital heart disease. a single institution-cohort study]. *Cir Pediatr* 2010 April;23(2):103-6.
- (40) de Oliveira ND, Miyoshi MH. [Advances in necrotizing enterocolitis]. *J Pediatr (Rio J)* 2005 March;81(1 Suppl):S16-S22.

- (41) Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP, Dodd DA. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. *J Pediatr* 2000 November;137(5):653-9.
- (42) DeLuca FG, Wesselhoeft CW. Neonatal necrotizing enterocolitis: review and current concepts. *Paediatrician* 1979;8 Suppl 1:64-75.
- (43) Di LM, Bass J, Krantis A. An intraluminal model of necrotizing enterocolitis in the developing neonatal piglet. *J Pediatr Surg* 1995 August;30(8):1138-42.
- (44) Di LM, Bass J, Krantis A. Use of L-arginine in the treatment of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1995 February;30(2):235-40.
- (45) Di LM, Krantis A. Altered nitric oxide production in the premature gut may increase susceptibility to intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001 May;36(5):700-5.
- (46) Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 February;40(2):184-8.
- (47) Dordelmann M, Rau GA, Bartels D et al. Evaluation of portal venous gas detected by ultrasound examination for diagnosis of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 May;94(3):F183-F187.
- (48) Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1999 April;103(4 Pt 1):766-71.
- (49) Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med* 1988 July 7;319(1):1-7.
- (50) Engum SA, Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 1998 April;10(2):123-30.
- (51) Epelman M, Daneman A, Navarro OM et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007 March;27(2):285-305.
- (52) Ernst JA, Williams JM, Glick MR, Lemons JA. Osmolality of substances used in the intensive care nursery. *Pediatrics* 1983 September;72(3):347-52.
- (53) Faingold R, Daneman A, Tomlinson G et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology* 2005 May;235(2):587-94.
- (54) Ferraris L, Butel MJ, Campeotto F, Vodovar M, Roze JC, Aires J. Clostridia in premature neonates' gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization. *PLoS One* 2012;7(1):e30594.
- (55) Finer NN, Peters KL, Hayek Z, Merkel CL. Vitamin E and necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1984 March;73(3):387-93.

- (56) Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001816.
- (57) Fotter R, Sorantin E. Diagnostic imaging in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:41-4.
- (58) Gaul J. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw* 2008 March;27(2):75-80.
- (59) Gaynes RP, Palmer S, Martone WJ et al. The role of host factors in an outbreak of necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1984 December;138(12):1118-20.
- (60) Gerber AR, Hopkins RS, Lauer BA, Curry-Kane AG, Rotbart HA. Increased risk of illness among nursery staff caring for neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Infect Dis* 1985 May;4(3):246-9.
- (61) Gevers M, van der MK, Stergiopoulos N et al. Bisferiens peaks in the radial artery pressure wave during patent ductus arteriosus in newborn infants: relationship with ascending aortic flow. *Pediatr Res* 1996 July;40(1):163-8.
- (62) Goldman HI. Feeding and necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1980 June;134(6):553-5.
- (63) Gordon PV, Price WA, Stiles AD. Dexamethasone administration to newborn mice alters mucosal and muscular morphology in the ileum and modulates IGF-I localization. *Pediatr Res* 2001 January;49(1):93-100.
- (64) Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 2007 November;27(11):661-71.
- (65) Gosche JR, Harris PD, Garrison RN. Age-related differences in intestinal microvascular responses to low-flow states in adult and suckling rats. *Am J Physiol* 1993 March;264(3 Pt 1):G447-G453.
- (66) Grosfeld JL, Dalsing MC, Hull M, Weber TR. Neonatal apnea, xanthines, and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1983 February;18(1):80-4.
- (67) Grujic I, Milasinovic L. [Hypertension, pre-eclampsia and eclampsia--monitoring and outcome of pregnancy]. *Med Pregl* 2006 November;59(11-12):556-9.
- (68) Gupta S, Morris JG, Jr., Panigrahi P, Nataro JP, Glass RI, Gewolb IH. Endemic necrotizing enterocolitis: lack of association with a specific infectious agent. *Pediatr Infect Dis J* 1994 August;13(8):728-34.
- (69) Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003 June;23(4):278-85.

- (70) Haberlik A, Hollwarth ME, Windhager U, Schober PH. Problems of ileostomy in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:74-6.
- (71) Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005 February;14(1):49-57.
- (72) Halac E, Halac J, Begue EF et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990 July;117(1 Pt 1):132-8.
- (73) Hallstrom M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 June;23(6):463-70.
- (74) Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg* 2006 April;41(4):792-8.
- (75) Halpern MD, Holubec H, Dominguez JA et al. Up-regulation of IL-18 and IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2002 June;51(6):733-9.
- (76) Hanson LA. Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr Suppl* 1999 August;88(430):42-6.
- (77) Harris MC, D'Angio CT, Gallagher PR, Kaufman D, Evans J, Kilpatrick L. Cytokine elaboration in critically ill infants with bacterial sepsis, necrotizing enterocolitis, or sepsis syndrome: correlation with clinical parameters of inflammation and mortality. *J Pediatr* 2005 October;147(4):462-8.
- (78) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005 March;115(3):696-703.
- (79) Hofman FN, Bax NM, van dZ, Kramer WL. Surgery for necrotising enterocolitis: primary anastomosis or enterostomy? *Pediatr Surg Int* 2004 July;20(7):481-3.
- (80) Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 November;20(6):498-506.
- (81) Horton KK. Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw* 2005 January;24(1):37-46.
- (82) Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Grosfeld JL, Ziegler MM. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995 July;30(7):994-8.
- (83) Hoy CM, Wood CM, Hawkey PM, Puntis JW. Duodenal microflora in very-low-birth-weight neonates and relation to necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol* 2000 December;38(12):4539-47.

- (84) Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De P, I, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2003 January;6(1):6-23.
- (85) Hufnal-Miller CA, Blackmon L, Baumgart S, Pereira GR. Enteral theophylline and necrotizing enterocolitis in the low-birthweight infant. *Clin Pediatr (Phila)* 1993 November;32(11):647-53.
- (86) Isaacs D, North J, Lindsell D, Wilkinson AR. Serum acute phase reactants in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Scand* 1987 November;76(6):923-7.
- (87) Israel EJ, Schiffrin EJ, Carter EA, Freiberg E, Walker WA. Prevention of necrotizing enterocolitis in the rat with prenatal cortisone. *Gastroenterology* 1990 November;99(5):1333-8.
- (88) Ittmann PI, Amarnath R, Berseth CL. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. *Dig Dis Sci* 1992 January;37(1):14-9.
- (89) Jaile JC, Levin T, Wung JT, Abramson SJ, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am J Roentgenol* 1992 January;158(1):125-7.
- (90) Johnson JF. Pneumatosis in the descending colon: preliminary observations on the value of prone positioning. *Pediatr Radiol* 1988;19(1):25-7.
- (91) Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000 February;105(2):379-84.
- (92) Kanto WP, Jr., Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994 June;21(2):335-46.
- (93) Kanto WP, Jr., Wilson R, Breart GL et al. Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Am J Dis Child* 1987 February;141(2):167-9.
- (94) Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984 April 26;310(17):1093-103.
- (95) Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:2-7.
- (96) Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994 May;29(5):663-6.
- (97) Kosloske AM, Ball WS, Jr., Umland E, Skipper B. Clostridial necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1985 April;20(2):155-9.
- (98) Kunstmann G. [Neonatal necrotizing enterocolitis]. *Rev Chil Pediatr* 1989 July;60(4):232-7.

- (99) Kwong MS, Dinner M. Neonatal appendicitis masquerading as necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1980 May;96(5):917-8.
- (100) LaGamma EF, Ostertag SG, Birenbaum H. Failure of delayed oral feedings to prevent necrotizing enterocolitis. Results of study in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1985 April;139(4):385-9.
- (101) Lebenthal A, Lebenthal E. The ontogeny of the small intestinal epithelium. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999 September;23(5 Suppl):S3-S6.
- (102) Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003 December;8(6):449-59.
- (103) Lin HC, Su BH, Chen AC et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005 January;115(1):1-4.
- (104) Lin J. Too much short chain fatty acids cause neonatal necrotizing enterocolitis. *Med Hypotheses* 2004;62(2):291-3.
- (105) Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008 April;32(2):70-82.
- (106) Lopez SL, Taeusch HW, Findlay RD, Walther FJ. Time of onset of necrotizing enterocolitis in newborn infants with known prenatal cocaine exposure. *Clin Pediatr (Phila)* 1995 August;34(8):424-9.
- (107) Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2005 April;41(4):174-9.
- (108) Luzzatto C, Previtiera C, Boscolo R, Katende M, Orzali A, Guglielmi M. Necrotizing enterocolitis: late surgical results after enterostomy without resection. *Eur J Pediatr Surg* 1996 April;6(2):92-4.
- (109) Madara JL. Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990 December;137(6):1273-81.
- (110) Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994 January;170(1 Pt 1):102-6.
- (111) Manogura AC, Turan O, Kush ML et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008 June;198(6):638-5.
- (112) Marchildon MB, Buck BE, Abdenour G. Necrotizing enterocolitis in the unfed infant. *J Pediatr Surg* 1982 October;17(5):620-4.
- (113) Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Herring CM, Meldrum DR. Activation of individual tumor necrosis factor receptors differentially affects stem cell

- growth factor and cytokine production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007 October;293(4):G657-G662.
- (114) Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008 April;32(2):127-37.
- (115) Martinez-Tallo E, Claure N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997;71(5):292-8.
- (116) McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001 January;3(1):1-11.
- (117) McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000 November;106(5):1080-7.
- (118) Meyer CL, Payne NR, Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1991 June;26(6):714-7.
- (119) Mihatsch WA. What is the power of evidence recommending routine probiotics for necrotizing enterocolitis prevention in preterm infants? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011 May;14(3):302-6.
- (120) Miller MJ, Adams J, Gu XA, Zhang XJ, Clark DA. Hemodynamic and permeability characteristics of acute experimental necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci* 1990 October;35(10):1257-64.
- (121) Minelli L, Bernardi M, Locatelli G. Acute tubular necrosis in a newborn suffering from neonatal necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:84-5.
- (122) Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJ. Plasma interleukin-6 and tumour necrosis factor levels as predictors of disease severity and outcome in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1994 June;29(6):798-800.
- (123) Mufti P, Bhutta ZA. Necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 2000 G. *J Pak Med Assoc* 1992 February;42(2):37-9.
- (124) Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 May 23;97(11):6043-8.
- (125) Neu J. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta Paediatr Suppl* 2005 October;94(449):100-5.
- (126) Neu J. The 'myth' of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate* 2005;87(2):97-8.
- (127) Nowicki PT, Nankervis CA. The role of the circulation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994 June;21(2):219-34.

- (128) O'Connor A, Sawin RS. High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Arch Surg* 1998 August;133(8):875-80.
- (129) Obladen M. [Necrotizing enterocolitis. Pathogenesis and iatrogenic factors]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986 August;134(8):515-9.
- (130) Ouwehand AC, Derrien M, de VW, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2005 April;16(2):212-7.
- (131) Owen J, Baker SL, Hauth JC, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL. Is indicated or spontaneous preterm delivery more advantageous for the fetus? *Am J Obstet Gynecol* 1990 September;163(3):868-72.
- (132) Parigi GB, Bragheri R, Minniti S, Verga G. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis: when? how? *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:58-61.
- (133) Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: The prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2005 August;14(3):191-8.
- (134) Pierro A. Necrotizing enterocolitis: pathogenesis and treatment. *Br J Hosp Med* 1997 August 20;58(4):126-8.
- (135) Pohlandt F. [Prevention and treatment of necrotizing enterocolitis in the newborn infant from the pediatric point of view]. *Z Kinderchir* 1990 October;45(5):267-72.
- (136) Polak-Charcon S, Shoham J, Ben-Shaul Y. Tight junctions in epithelial cells of human fetal hindgut, normal colon, and colon adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1980 July;65(1):53-62.
- (137) Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005 November;116(5):1064-9.
- (138) Powell RW, Dyess DL, Luterman A, Simon NP, Ramenofsky ML. Necrotizing enterocolitis in multiple-birth infants. *J Pediatr Surg* 1990 March;25(3):319-21.
- (139) Precioso AR, Proenca RS. Necrotizing enterocolitis, pathogenesis and the protector effect of prenatal corticosteroids. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002 September;57(5):243-8.
- (140) Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002 December;195(6):796-803.
- (141) Rabinowitz JG, Siegle RL. Changing clinical and roentgenographic patterns of necrotizing enterocolitis. *AJR Am J Roentgenol* 1976 March;126(3):560-6.

- (142) Radhakrishnan J, Blechman G, Shrader C, Patel MK, Mangurten HH, McFadden JC. Colonic strictures following successful medical management of necrotizing enterocolitis: a prospective study evaluating early gastrointestinal contrast studies. *J Pediatr Surg* 1991 September;26(9):1043-6.
- (143) Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol* 2002 March;29(1):23-39.
- (144) Ricketts RR. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 1984 November;200(5):653-7.
- (145) Rubaltelli FF, Benini F, Sala M. Prevention of necrotizing enterocolitis in neonates at risk by oral administration of monomeric IgG. *Dev Pharmacol Ther* 1991;17(3-4):138-43.
- (146) Sankaran K, Puckett B, Lee DS et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 October;39(4):366-72.
- (147) Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975 March;55(3):376-87.
- (148) Sase M, Lee JJ, Park JY, Thakur A, Ross MG, Buchmiller-Crair TL. Ontogeny of fetal rabbit upper gastrointestinal motility. *J Surg Res* 2001 November;101(1):68-72.
- (149) Sase M, Miwa I, Sumie M et al. Gastric emptying cycles in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2005 September;193(3 Pt 2):1000-4.
- (150) Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008 April 14;14(14):2142-61.
- (151) Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 June;161(6):583-90.
- (152) Schutzman DL, Porat R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: another risk factor for necrotizing enterocolitis? *J Pediatr* 2007 October;151(4):435-7.
- (153) Shah P, Shah V. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004339.
- (154) Sharma R, Tepas JJ, III, Hudak ML et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005 February;40(2):371-6.
- (155) Sharma SB, Gupta V, Sharma SC. Acute appendicitis presenting as thigh abscess in a child: a case report. *Pediatr Surg Int* 2005 April;21(4):298-300.

- (156) Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, Harmon BJ. Indomethacin-associated bowel perforations: a study of possible risk factors. *J Pediatr Surg* 1999 March;34(3):442-4.
- (157) Silva CT, Daneman A, Navarro OM et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol* 2007 March;37(3):274-82.
- (158) Smith SD, Tagge EP, Miller J, Cheu H, Sukarochana K, Rowe MI. The hidden mortality in surgically treated necrotizing enterocolitis: fungal sepsis. *J Pediatr Surg* 1990 October;25(10):1030-3.
- (159) Spolarics Z, Condon MR, Siddiqi M, Machiedo GW, Deitch EA. Red blood cell dysfunction in septic glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004 June;286(6):H2118-H2126.
- (160) Stark AR, Carlo WA, Tyson JE et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 2001 January 11;344(2):95-101.
- (161) Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994 June;21(2):205-18.
- (162) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996 July;129(1):72-80.
- (163) Stout G, Lambert DK, Baer VL et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol* 2008 August;28(8):556-60.
- (164) Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Capps SN, Spitz L. Recurrent necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1993 August;28(8):979-81.
- (165) Sugarman ID, Kiely EM. Is there a role for high jejunostomy in the management of severe necrotising enterocolitis? *Pediatr Surg Int* 2001 March;17(2-3):122-4.
- (166) Sunenshine RH, McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 2006 February;73(2):187-97.
- (167) Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg* 2002 December;37(12):1688-91.
- (168) The' TG, Young M, Rosser S. In-utero cocaine exposure and neonatal intestinal perforation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1995 December;87(12):889-91.

- (169) Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008;68(9):1227-38.
- (170) Touloukian RJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on etiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin North Am* 1976 April;56(2):281-98.
- (171) Udall JN, Jr. Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990 July;117(1 Pt 2):S33-S43.
- (172) Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* 2004 August;20(3):335-9.
- (173) Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005 August;14(3):159-66.
- (174) Van OB, Smets K, Lecoutere D et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000 September 7;343(10):674-81.
- (175) Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro A. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001 May;36(5):799-803.
- (176) Vinocur P, Stine MJ. Risk factors for late-onset necrotizing enterocolitis. *Indiana Med* 1990 July;83(7):478-80.
- (177) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986 February;33(1):179-201.
- (178) Willis DM, Chabot J, Radde IC, Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1977 October;60(4):535-8.
- (179) Wilmanski J, Villanueva E, Deitch EA, Spolarics Z. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the inflammatory response to endotoxin and polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2007 February;35(2):510-8.
- (180) Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study. *Am J Dis Child* 1988 May;142(5):532-5.
- (181) Wolf HM, Eibl MM. The anti-inflammatory effect of an oral immunoglobulin (IgA-IgG) preparation and its possible relevance for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:37-40.
- (182) Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004 October;9(5):403-9.
- (183) Yurdakok M. What next in necrotizing enterocolitis? *Turk J Pediatr* 2008 January;50(1):1-11.

- (184) Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1997 August;131(2):226-32.
- (185) Zanardo V, Trevisanuto D, Cagdas S, Grella P, Cantarutti F. Prenatal theophylline and necrotizing enterocolitis in premature newborn infants. *Pediatr Med Chir* 1997 May;19(3):153-6.
- (186) Ziegler TR, Evans ME, Fernandez-Estivariz C, Jones DP. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr* 2003;23:229-61.
- (187) Zuckerbraun BS, Otterbein LE, Boyle P et al. Carbon monoxide protects against the development of experimental necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 September;289(3):G607-G613.

10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung während der gesamten Arbeit.

Christian Harrer für Hilfestellung und Einarbeitung in das Thema.

Mein Dank gilt auch meinem Bruder Johannes für technischen Support, meiner Mutter für das Korrekturlesen der Arbeit und Auffinden sämtlicher Rechtschreib- und Kommafehler, Dominik Hesse für wichtige Statistiklehrstunden und Sarah Hyde für das Korrekturlesen des Papers.

Schließlich danke ich besonders meinen Eltern, die mir das Zahnmedizinstudium ermöglichten und mich stets unterstützt haben.